

Aus dem Pathologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. H. Bredt)

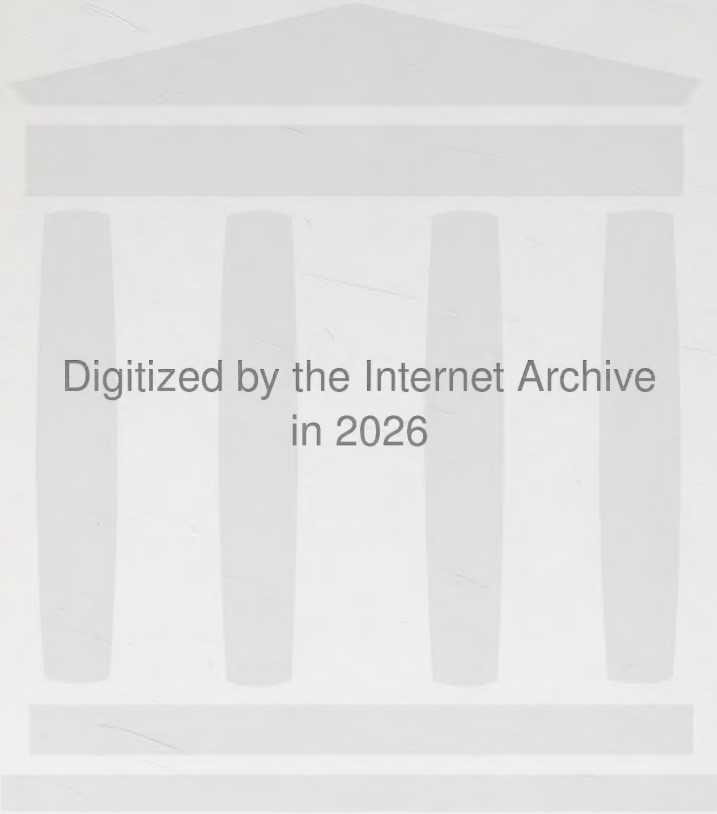
**HISTOLOGISCHE UND ENZYMISTOCHEMISCHE
ASPEKTE DER DARMSCHLEIMHAUT
NACH EXPERIMENTELLER
PROXIMALER DÜNNDARMRESEKTION**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Lutz Jürgen Thiele
aus Bad Tölz

Mainz 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552610_0045

Aus dem Pathologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. H. Bredt)

Histologische und enzymhistochemische Aspekte der
Darmschleimhaut nach experimenteller proximaler
Dünndarmresektion

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Lutz Jürgen Thiele
aus Bad Tölz
Mainz 1973

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. Wolf

Referent: Prof. Dr. Schäfer

Korreferent: Prof. Dr. Bredt



INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I. EINLEITUNG	1
II. BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN ÜBER RESORPTIONSSTÖRUNGEN UND ANPASSUNGERSCHEINUNGEN NACH DÜNNDARMRESEKTION BEIM MENSCHEN	2
III. BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN NACH DARMRESEKTIONEN IM TIEREXPERIMENT	7
IV. BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN ZUR HISTOTOPOCHEMIE UND FUNKTION DER DARGESTELLTEN HYDROLASEN IN DER SCHLEIMHAUT	9
1. Alkalische Phosphatase	9
2. Saure Phosphatase	11
3. Adenosintriphosphatase	12
4. 5-Nucleotidase	13
5. Glucose-6-Phosphatase	14
V. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	15
1. Material und Methode	15
a. Operationsmethode	15
b. Histochemische Methode	17

2. Ergebnisse der eigenen Untersu- chungen	21
a. Topochemische Verteilung der Enzyme	22
b. Vergleich der histochemischen Enzymaktivität in korrespondie- renden Segmenten von Versuchs- und Kontrolltieren	28
VI. DISKUSSION	38
VII. ZUSAMMENFASSUNG	44
VIII. LITERATURVERZEICHNIS	46
IX. LEBENS LAUF	63

I. EINLEITUNG

Bekannt ist, daß nach ausgedehnten Dünndarmresektionen der Restdarm in der Lage ist, die früheren Funktionen weitgehend zu übernehmen. Dies zeigt sich übereinstimmend bei Tier und Mensch. Vorangegangene enzymhistochemische Untersuchungen haben gezeigt, daß eine Reihe von Enzymen, die in der Resorption wahrscheinlich eine große Rolle spielen, in der Darmschleimhaut von proximal nach distal ein starkes Gefälle aufweisen und im terminalen Ileum negativ sind. Es taucht daher die Frage auf, ob nach Resektion des Jejunums, das als Hauptenzymträger der Hydrolasen gelten kann, die erhöhte Resorptionsleistung des Ileums mit einer Erhöhung der enzymhistochemisch nachweisbaren Enzyme einhergeht. In der vorliegenden Arbeit werden daher mit Hilfe enzymhistochemischer Methoden am Restdarm nach proximaler Dünndarmresektion folgende Hydrolasen dargestellt und Topik und Stärke der histochemischen Reaktion mit korrespondierenden Darmabschnitten von nicht operierten Kontrolltieren verglichen: alkalische Phosphatase; saure Phosphatase; Adenosin-triphosphatase; 5-Nucleotidase und Glucose-6-Phosphatase.

II. BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN ÜBER RESORPTIONS- STÖRUNGEN UND ANPASSUNGERSCH EINUNGEN NACH DÜNNDARMRESEKTIONEN BEIM MENSCHEN

Trotz der in früheren Berichten dargestellten Erfolge nach ausgedehnten Dünndarmresektionen (HAYMOND, 1935; CATTEL, 1945; COGSWELL, 1948; MEYER, 1962) waren im Großteil solcher Fälle schwerwiegende Ernährungsstörungen nicht zu übersehen (FLINT, 1912). Der Begriff der ausgedehnten Dünndarmresektion hat sich während der letzten Jahre aufgrund der Fortschritte der Chirurgie, der Narkosetechnik, der Reanimation und der Diätetik wesentlich erweitert. Wenn früher eine 1/3-Resektion des Dünndarmes als ausgedehnt bezeichnet wurde (HAYMOND, 1935), so haben in der Folgezeit zahlreiche Untersucher bewiesen, daß der Verlust bis zur Hälfte des Dünndarms keinerlei Störungen im Ernährungshaushalt, weder beim Mensch noch beim Tier, nach sich zieht (VENABLES et al., 1966; HOLLENDER u. SAVA, 1970). Ausgedehnte Resektionen haben eine gute Prognose (ANDERSON, 1965; LEONARD et al., 1967) vorausgesetzt, das restliche Darmstück ist voll funktionsfähig (WINAWER et al., 1966). Auch viele Patienten mit Radikalresektion (> 80 %) überleben. Totale Enterectomie mit duodeno-colonaler Anastomose ist gewöhnlich letal (MARTIN et al., 1953; KINNEY et al., 1962; WINAWER et al., 1966). Da die individuelle Dünndarmlänge, gemessen in Zentimetern, zu stark variiert um zuverlässige generelle Vergleichsergebnisse zu ermöglichen, werden die Resektionsausmaße am besten definiert durch das Verhältnis:

Länge des resezierten Darmes zu Gesamtlänge des Darmes, bzw. in Prozent angegeben (PROYE et VANKEMMEL, 1970).

Die häufigsten Indikationen für eine Resektion sind Gefäß-erkrankungen (mesenteriale Gefäßverschlüsse), mechanische Ursachen (incarcerierte Hernien, akuter Volvulus, Invagination, Strangbildung), entzündliche Erkrankungen (Appendizitis, Fistelbildung, Abszesse), Tumoren, Verletzungen (PILLOT et FRILEUX, 1970).

Die nach ausgedehnten Resektionen auftretenden Resorptionsstörungen (GRENIER et al., 1970; HALE, 1970) sind von Länge, Lokalisation und Intaktheit des verbliebenen Darmsegmentes, sowie von dem Vorhandensein der Valva ileocaecalis abhängig (WINAWER et al., 1966; WINAWER u. ZAMCHECK, 1968). Fett und Eiweiß werden zwar im gesamten Dünndarm resorbiert (NYGAARD, 1966), jedoch findet die überwiegende Resorption für Kohlehydrate, Eiweiß und Fettsäuren im Jejunum statt. Zu den immer vorhandenen körperlichen Beeinträchtigungen können sich teilweise auch psychische Komplikationen gesellen (JACKSON et al., 1951). Dazu kommt noch, daß, unabhängig von irgendwelchen Einflüssen, die individuellen Reaktionen auf ausgedehnte Dünndarmresektionen äußerst unterschiedlich sind (HOLLENDER et SAVA, 1970).

Der klinische Verlauf nach ausgedehnten Dünndarmresektionen kann in 3 Phasen unterteilt werden (PULLAN, 1959; WINAWER and ZAMCHECK, 1968; PROYE et VANKEMMEL, 1970). Erster Teil ist die unmittelbare postoperative Periode, in der der Patient häufig von Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten, In-

fektionen und Diarrhoen betroffen ist (2 - 3 Wochen). Zweiter Teil: Phase der Adaptation und Erholung, Wundheilung und Rückgang der Darmstörungen. Die anfänglichen Diarrhoen und Steatorrhoen bessern sich stufenweise mit der jeweiligen funktionellen Anpassung des Restdarmes (bis zu 6 Monaten) (WINAWER et al., 1966). Dritter Teil: Phase des labilen Gleichgewichtes. Kein Gewichtsverlust mehr, die Rehabilitation beginnt.

Abgesehen von den Steatorrhoen und Diarrhoen der postoperativen Phase, welche auch erst nach 60 % bis 70 % Dünndarmresektion auftreten (GERWIG u. CHAPHERY, 1963; GIBSON et al., 1962), ergeben sich folgende Resorptionsstörungen: Resektionen des proximalen Jejunums bis zu 2 Meter bewirken keine signifikanten Malabsorptionerscheinungen für Fette und Proteine, da diese Substanzen durch die weitläufige Reser-
vekapazität des distalen Darmes bewältigt werden können (BORGSTRÖM et al., 1958; BOOTH et al., 1964). Verbleibt das ganze Jejunum, so zeigen sich auch bei distalen Resektionen gewöhnlich keine Steatorrhoen. Fett- und Stickstoffverluste ergeben sich, wenn zusätzlich noch Teile des Jejunums reseziert werden. Je geringer der verbleibende Jejunumrest ist, desto auffallender erscheint der Fettverlust durch Steatorrhoe und die mangelnde Verbesserung des Resorptionskoeffizienten bei erhöhter Fettdiät (JACKSON, 1952; SCHWARZ et al., 1956; WINAWER u. ZAMCHECK, 1968). Bei denselben Patienten blieb das Stickstoffgleichgewicht trotz des großen Verlustes durch die Faeces annähernd erhalten, was z.T. auf die Verminderung des Harnstickstoffes zurückzuführen sein muß als Versuch, die Gewebstickstoffkonzentration aufrecht

zu erhalten (ALLISON u. WANNEMACHER, 1965). Von Kohlehydraten wird berichtet, daß sie auch nach ausgedehnten Resektionen fast vollständig resorbiert werden (WEST et al., 1938; TODD et al., 1940; ALTHAUSEN et al., 1949; ALTHAUSEN et al., 1950; JACKSON, 1952). Dies mag zum Teil auf der Gegenwart eines aktiven Kohlehydrattransportes durch die Darmwand hindurch beruhen, z.T. auf einem besseren portalen als lymphatischen Abtransport (WINAWER u. ZAMCHECK, 1968). Patienten mit Resektion des terminalen Ileum weisen verstärkt eine Malabsorption gegenüber Vit. B₁₂ auf (KALSER et al., 1960; BOOTH et al., 1964). Fettlösliche Vitamine gehen immer in großen Mengen bei ausgeprägten Steatorrhoen verloren (BADENOCH u. FOURMAN, 1954). Nicht minder sind in diesen Fällen auch die Calcium- und Magnesiumverluste (OPIE et al., 1964; THOMPSON et al., 1969). Der Ernährungszustand der meisten Patienten mit ausgedehnten Darmresektionen wurde durch vermehrte Diarrhoe und Resorptionsschwierigkeiten infolge spürbarer Hypersekretion des Magens verschlechtert (FREDERICK et al., 1965; OSBORNE et al., 1966; OSBORNE et al., 1967).

Wie oben schon erwähnt, befindet sich der Patient in der 3. postoperativen Phase in einem anfangs labilen, später meist stabilen Gleichgewicht, welches nicht nur eine weitere Gewichtsabnahme verhindert, sondern auch wieder eine Gewichtszunahme zuläßt. Nach ausgedehnten Dünndarmresektionen nämlich durchläuft der Restdarm eine Anpassungsphase, in der sich die Resorptionskapazität erhöht (PORUS, 1965; DOWLING, 1967). Durch diese kompensatorische Veränderung übernimmt der Restdarm weitgehend die Funktion des verlorengegangenen Darmabschnittes (ALTHAUSEN et al., 1950; BUT-

LER, 1959, DOWLING u. BOOTH, 1966). Die Bedeutung der Anpassungsmöglichkeiten ergibt sich aus der Beobachtung, daß auch Patienten mit über 90 % Dünndarmresektion überlebt haben (HOLLENDER u. SAVA, 1970). Die morphologischen Adaptationserscheinungen des Restdarmes nach ausgedehnten Resektionen erstrecken sich auf Dilatation des Darmlumens, Hypertrophie der Darmwandmuskulatur, Verlängerung des Restdarmes, Hypertrophie der Zotten sowie eine Vermehrung der die Zotten begrenzenden Epithelzellen (PORUS, 1965; RICKHAM, 1968; WEINSTEIN, 1969; THOMPSON et al., 1969). Daraus ergibt sich eine signifikante Verbesserung der Kohlehydrat- und Proteinresorption, während jedoch die Fettresorption geringfügig bleibt (WEST et al., 1938; TODD et al., 1940; ALTHAUSEN et al., 1949; JACKSON et al., 1951; DOWLING and BOOTH, 1967; WINAWER u. ZAMCHECK, 1968). Diese Fähigkeit zur funktionellen Anpassung beruht letzten Endes auf einer größeren Zottenoberfläche sowie einer erhöhten Resorptionsoberfläche durch Epithelzellhyperplasie (WEINSTEIN, 1969).

III. BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN NACH DARMRESEKTIONEN

IM TIEREXPERIMENT

Verschiedene experimentelle Dünndarmresektionen bei Tieren, wie hier am Beispiel der Ratte, ergeben eine gleiche morphologische und funktionelle Anpassung des Restdarmes (LORAN u. ALTHAUSEN, 1958; BOCHKOV, 1959; BOOTH et al., 1959; LORAN u. ALTHAUSEN, 1960; NYGAARD, 1966; NYGAARD, 1967; DOWLING u. BOOTH, 1967; WESER u. HERNANDEZ, 1971; SCHÄFER, 1972) wie bei menschlichen Darmresektionen, wenngleich auch einige Autoren diese Ergebnisse nur für den restlichen Darmabschnitt distal der Anastomose bestätigen (NYLANDER u. OLERND, 1962) Verglichen mit dem Kontrolltier zeigt sich eine Zunahme der Wanddicke, vor allem der Ringmuskulatur, und eine Vergrößerung des Durchmessers des Darmlumens. Gleichzeitig verlängern sich die Zotten proximal der Anastomose von $343 \mu \pm 67 \mu$ auf $423 \mu \pm 90 \mu$, distal der Anastomose von $265 \mu \pm 45 \mu$ auf $491 \mu \pm 169 \mu$. Die Zotten werden nicht nur schmaler, sondern man findet auch eine Vermehrung der Epithelzellen pro Längeneinheit entlang der Zotte: proximal der Anastomose von $0,23 \pm 0,06$ auf $0,34 \pm 0,10$ Zellen pro μ , distal von $0,28 \pm 0,06$ auf $0,35 \pm 0,07$ Zellen pro μ (WESER u. HERNANDEZ, 1971). PORUS (1965) fand beim Menschen eine Vermehrung der Epithelzellen im Restdarm um 22 % pro Längeneinheit. Nach NYGAARD (1967) ist die Epithelzellregeneration abhängig von dem Ausmaß der Resektion. Je ausgedehnter die Resektion, desto signifikanter die Regeneration. Gleichlaufend dazu zeigt sich eine beschleunigte Zellmauserung der Epithelzellen bei verkürzter Lebensdauer

der Epithelzelle (LORAN u. CROCKER, 1963). Ob die von verschiedenen Autoren berichteten funktionellen Veränderungen, wie z.B. die Erhöhung des Glucosetransportes pro vergleichbarem Darmabschnitt (DOWLING u. BOOTH, 1966; DOWLING u. BOOTH, 1967) von der größeren Zahl der die Zotten einsäumenden Epithelzellen oder von der größeren Transportkapazität einzelner Epithelzellen abhängt, ist nicht geklärt.

Diese bei der Ratte erhobenen Befunde zeigen sich auch bei Hunden nach ausgedehnten Resektionen (CLATWORTHY et al., 1952; LANDOR u. BAKER, 1964; FREDERICK et al., 1965; OSBORNE et al., 1966; GRENIER et al., 1969; WILMORE u. DUDRICK, 1969).

IV. BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN ZUR HISTOTOPOCHEMIE UND FUNKTION DER DARGESTELLTEN HYDROLASEN IN DER SCHLEIMHAUT

1. Alkalische Phosphatase:

Seit der von GOMORI (1939) erarbeiteten Metallsalzmethode und der von BURSTONE (1958a) erarbeiteten Farbstoffmethode zur histochemischen Darstellung der a.Ph., sind an diesem Enzym bis heute die häufigsten Untersuchungen im Magen-Darm-Trakt bei Mammalia vorgenommen worden.

Sowohl licht- als auch elektronenmikroskopisch konnte das Enzym vor allem in der Zellmembran der Mikrovilli, der lateralen und basalen Zellmembran sowie in der Golgi-Zone und den Lysosomen nachgewiesen werden (SHNITTKA, 1960; CHASE, 1963; HÜBSCHER et al., 1965; NOACK et al., 1965; NOACK u. SCHENK, 1965; HUGON u. BORGERS, 1966, 1967, 1968; FORSTNER et al., 1968; HUGON, 1970).

Sowohl mit biochemischen (TRIANAPHYLLOPOULOS, 1959) als auch mit histochemischen Methoden wird auf den Abfall der Aktivität innerhalb des Darmtraktes von proximal nach distal hingewiesen (JOHNSON u. KUGLER, 1953; LOJDA u. FABRY, 1959; JERVIS, 1963; DAWSON u. PRYSE-DAVIES, 1963; RIECKEN et al., 1965; HARRISON u. WEBSTER, 1971).

Während von VERZAR (VERZAR u. McDOUGALL, 1936; VERZAR et al., 1952) angenommen wurde, daß die a.Ph. bei der Glucose-

resorption eine Rolle spielt, fanden eine Reihe anderer Autoren einen Anstieg der Aktivität der a.Ph. im Dünndarm nach Fütterung von Fetten und Proteinen, nicht aber nach Kohlehydraten (LAWRIE u. YUDKIN, 1949; JACKSON, 1952; TUBA et al., 1953, 1955; DICKIE et al., 1955; PRZELECKA et al., 1962).

PORTMANN et al. (1963, 1968 a u. b) konnten zeigen, daß die Glucoseresorption auch noch nach selektiver Hemmung der Dünndarmphosphatase erfolgt. Nach MILLER u. CRANE (1961) und CRANE (1968) besitzt die a.Ph. insofern eine Verdauungsfunktion, als sie zahlreiche phosphorylierte Nahrungsbestandteile dephosphorylieren kann, die erst in dephosphoryliertem Zustand in der Lage sind, die Zellmembran zu passieren. Von KLEIN et al. (1967) wird auf eine Mitwirkung der a.Ph. bei der Fettresorption geschlossen, da sie nach oraler Fettbelastung sowohl im Chymus des Ductus thoracicus als auch im Blutserum eine Erhöhung der a.Ph. nachweisen konnten. Wenn auch die Funktion der a.Ph. in Einzelheiten noch nicht geklärt ist, so ist es doch wahrscheinlich, daß eine Beziehung besteht zwischen Aktivität der a.Ph. und dem transmembranären Stoffwechseltransport (LOJDA et al., 1970). AMON (1969) ist der Meinung, daß die a.Ph. in den energiefreien, d.h. sauerstoffunabhängigen Membrantransport verwickelt ist, indem sie die Fähigkeit der Phosphorylierung und Transphosphorylierung zahlreicher Nichtelektrolyte besitzt. Die Sonderstellung der a.Ph. der Darmschleimhaut äußert sich besonders in der Möglichkeit ihrer spezifischen Hemmung durch α -Phenylalanin (FISHMAN et al., 1963; WATANABE u. FISHMAN, 1964). Im Gegensatz zu den zahlreichen Untersuchungen über die a.Ph. der Epithelzellen, liegen über

die Bedeutung der a.Ph. in den Zottenkapillaren nur vereinzelte Untersuchungen vor (GEYER u. GEYER, 1965).

Auf die hormonelle Beeinflußbarkeit der Aktivität der a.Ph. der Dünndarmschleimhaut wird vor allem von VERZAR et al. (1952), LYTHY u. VERZAR (1954), sowie von WATSON u. TUCKERMAN (1971) hingewiesen.

2. Saure Phosphatase:

Auch diese Phosphomonesterase kann histochemisch mit einer Metallsalzmethode (GOMORI, 1939) und mit Farbstoffmethoden (BURSTONE, 1958 b; BARKA u. ANDERSON, 1962) nachgewiesen werden und gilt als lysosomales Leitenzym, besonders in elektronenmikroskopischen Untersuchungen (SHELDON et al., 1956; NOVIKOFF, 1961, 1963; BARKA, 1963, 1964). Der Nachweis der s.Ph. gelang jedoch nicht nur in den Lysosomen, sondern wurde auch im Bürstensaum, dem Golgi-Apparat und den Zellmembranen beschrieben (SHNITKA, 1960; JERVIS, 1963; RIECKEN et al., 1965, 1967 a u. b; IWAI, 1969). Während nach LANE u. NOVIKOFF (1965) die s.Ph. erst nach Schädigung der Zellen in den Membranen des endoplasmatischen Retikulums und in der Kernmembran nachweisbar sein soll, konnte bei der fraktionierten Sedimentation von Darmschleimhaut-homogenaten ein sehr hoher Gehalt von s.Ph. in der Kernfraktion nachgewiesen werden (HSU u. TAPPEL, 1964; ÖCKERMANN, 1965). WOLMAN (1965) ist der Ansicht, daß es sich bei der s.Ph. um ein Protein handelt, welches an die Lipide zahlreicher Zellmembranen gebunden sei, und daß die ver-

schiedenen Lysosomenformen aus den Membranen verschiedener Zellorganellen entstehen können. Diese Vorstellungen decken sich in gewisser Hinsicht mit der Auffassung von HANNIBAL u. NACHLAS (1959), die aus ihren Untersuchungen folgern, daß in Abhängigkeit von der intrazellulären Ionenmilieuschwankung ein fließender Übergang zwischen der strukturgebundenen und histochemisch nachweisbaren Desmoform und der löslichen Lyoform eines Enzyms bestehe.

Die Bedeutung der s.Ph. für die Verdauung und Resorption von Nahrungsbestandteilen läßt sich noch nicht genügend abschätzen. Von BARKA (1963, 1964) wurde nach Fettfütterung ein Abfall der Aktivität in den Lysosomen beobachtet. Lediglich bei neugeborenen Tieren dürfte dieses Enzym für die Verdauung von durch Pinocytose aufgenommene Nahrungsbestandteile eine Rolle spielen (WILLIAMS u. BECK, 1969).

3. Adenosintriphosphatase:

Das Enzym katalysiert die Spaltung von ATP in ADP, wobei Energie freigesetzt wird. Mit der von WACHSTEIN u. MEISEL (1957) entwickelten Methode wurde das Enzym histochemisch und in Zellfraktionen vor allem in der Membran der Mikrovilli, der Kernmembran und in Mitochondrienmembranen nachgewiesen (ASHWORTH et al., 1963; OTERO-VILARDEBO et al., 1963; FORSTNER et al., 1968; ROSENBERG u. ROSENBERG, 1968). Das Enzym ist sicher am aktiven Transport von Natrium- und Kaliumionen durch die Zellmembran beteiligt (sog. $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase), spielt aber darüber hinaus wahrscheinlich eine Rolle

bei anderen aktiven, d.h. energieabhängigen (und sauerstoffabhängigen) Transportvorgängen (SMYTH u. WHITTAM, 1967; ROSENBERG u. ROSENBERG, 1968; WINNE, 1968; AMON, 1969). Ob mit der histochemischen Darstellung der mit Na^+ - und K^+ -Ionen aktivierbaren ATP-ase nur die sog. Na^+ - K^+ -ATP-ase erfaßt wird oder auch andere ATP-asen, ist noch nicht geklärt. DEIMLING (1964) gibt histochemische Methoden zur Erfassung einer sauren und einer alkalischen ATP-ase an.

4. 5-Nucleotidase:

HARDONK (1968) und HARDONK u. KOUDSTAAL (1968) beschäftigten sich in mehreren Arbeiten mit dem Nachweis der 5 Nuc in verschiedenen Geweben von Ratte und Maus und stellten fest, daß mehrere Isoenzyme von der 5-Nuc vorhanden sind. Durch genaue pH-Einstellung im Bereich pH 8 - 9 und durch Elektrophorese sind sie trennbar.

Das histochemisch mit Metallsalzmethode (DEIMLING, 1964) nachweisbare Enzym dephosphoryliert spezifisch Adenosinmonophosphat. Da jedoch auch die unspezifische a.Ph. in der Lage ist, das Substrat der 5-Nuc zu spalten, wird deren Aktivität im Bürstensaum des Dünndarms möglicherweise nur vorgetäuscht (HARDONK, 1968; HARDONK u. KOUDSTAAL, 1968).

5. Glucose-6-Phosphatase:

Das Enzym ist mit Hilfe von Metallsalzmethode nachweisbar (GOMORI, 1939; DEIMLING, 1964). Es soll im Jejunum des Menschen (WILLIAMS et al., 1963; ÖCKERMANN, 1964, 1965), des Meerschweinchens (GINSBERG u. HERS, 1968) und der Maus (CHICQUOINE, 1955) spezifisch sein und wurde in der Mikrosomenfraktion nachgewiesen. Dagegen soll die im Bürstensaum des Jejunum der Ratte histochemisch nachweisbare G-6-Ph. nicht spezifisch sein (HERS u. de DUVE, 1950; RAGGI et al., 1966), sondern Bestandteil der a.Ph. sein. Es ist nicht sicher, ob die G-6-Ph. im Darm die gleiche Funktion hat wie in anderen Organen, da sie bei Typ I der Glykogenspeicherkrankheit auch im Jejunum völlig fehlt und es trotzdem nicht wie in der Leber und in der Niere zu einer pathologischen Glykogenspeicherung kommt (ÖCKERMANN, 1964). Nach ÖCKERMANN u. LUNDBERG (1965), sowie GINSBERG u. HERS (1960) katalysiert die G-6-Ph. möglicherweise die Umwandlung von Fructose in Glucose beim Transport durch die Zellmembran. LOJDA et al. (1970) vermuten, daß das Enzym bei der Resorption von Glucose und Lipoidspaltprodukten beteiligt sein könne.

V. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Material und Methode

a. Operationsmethode

I. Versuchsreihe: Für die Versuche wurden ca. 250 g schwere, weibliche Wistar-Ratten verwendet. Die Anaesthesie erfolgte mittels einer intraperitoneal verabreichten, 3,6 %igen, aseptisch hergestellten Chloralhydratlösung. Die Dosis betrug 1 ml Chloralhydratlösung pro 100 g Rattengewicht und bewirkte durchschnittlich eine 1 1/2-stündige Narkose. Der anfängliche Versuch, die Tiere erst mit Äther einzuschläfern und dann Chloralhydrat zu geben, wurde verlassen, nachdem alle solcherart behandelten Ratten ein ausgeprägtes Lungenödem bekamen und größtenteils noch während der Operation bzw. kurz danach im akuten Rechtsherzversagen verstarben. Die Laparotomie erfolgte durch einen 4 - 5 cm langen Schnitt entlang der Linea alba. Ca. 2 cm distal des Treitz'schen Bandes wurden 30 % des Dünndarms entfernt. Der Restdarm wurde durch eine End-zu-Endanastomose mittels einer extramukösen, durchlaufenden Naht aus catgut mit atraumatischen Nadeln verschlossen. Kurz vor Vollendung der Bauchnaht wurden noch 5 ml 0,9 % NaCl und 1 ml Tardomycel^R-L (Bayer) in die freie Bauchhöhle gegeben. Nach einer 24-stündigen postoperativen Karenzzeit bekamen die Tiere wieder ihre üblichen Futter- und Wasserrationen.

5 Tage bzw. 10 Tage, 30 Tage und 60 Tage nach der Operation wurden jeweils 5 Tiere erneut laparotomiert und der restli-

che Dünndarm einschließlich Duodenum und Colon ascendens entfernt. Mit jedem Versuchstier wurde bei einem vorher nicht resezierten, gleichgewichtigen Kontrolltier der gesamte Dünndarm einschließlich Duodenum und Colon ascendens entnommen. Aus beiden Darmteilen wurden sofort korrespondierende, ca. 1 cm lange Darmsegmente entnommen und mit Kohlensäure tiefgefroren. Um genaue korrespondierende Darmsegmente entnehmen zu können, wurde neben den gestreckten Darm des Kontrolltieres der proximale und distale Teil des Versuchstierdarmes nach Durchtrennung der Anastomose gelegt (Abb. 1). So entspricht das 1. entnommene Segment dem mittleren Duodenum. Das 2. Segment konnte nur beim Kontrolltier entnommen werden und entspricht der Mitte des Resektates. Das 3., 4. und 5. Segment entsprechen Anfang, Mitte und Ende (unmittelbar vor der Bauhin'schen Klappe) des distalen, nicht resezierten Dünndarmes. Das 6. Segment entspricht bei Kontroll- und Versuchstier der Mitte des Colon ascendens. Somit ergeben sich 5 Darmsegmente beim Versuchstier gegenüber 6 beim Kontrolltier. Nach dem Einfrieren mit Kohlensäure wurden von den Darmsegmenten sofort im Kryostaten 16 u dicke Schnitte angefertigt, solcherart, daß auf jedes der 5 zu untersuchenden Enzyme pro Versuch und Tier 5 Schnitte kamen.

II. Versuchsreihe: In einer II. Versuchsreihe wurde bei drei 250 g schweren Ratten das Jejunum in ausgedehnterem Maße reseziert als bei der ersten Versuchsreihe und bei diesen Ratten nach 6 Wochen auf gleiche Weise wie in der ersten Versuchsreihe der Restdarm histochemisch untersucht. Bei diesen Tieren betrug die Länge des Restdarmes: beim 1. Versuchstier 40 cm, das entspricht beim Vergleich mit einem

gleichgewichtigen Kontrolltier einer Resektion von 42 cm; beim 2. Versuchstier 28 cm, das entspricht im Vergleich zu einem gleichgewichtigen Kontrolltier einer Resektion von 46 cm; beim 3. Versuchstier 40 cm, das entspricht im Vergleich einer Resektion von 49 cm. Bei diesen drei Versuchstieren sind somit mindestens 50 % des Dünndarmes reseziert worden.

b. Histochemische Methode

Enzymreaktionen

Die Fermente wurden mit folgenden Methoden nachgewiesen:

1. Alkalische Phosphatase (a.Ph.) (mod. Metallsalzmethode nach GOMORI, 1939)

Fixation: der 16 u dicken Gefrierschnitte bei 4°C 12 Std. in 4 % Formalin. Anschließend spülen in Aqua dest.

Inkubation: 90 min. bei 37°C.

Inkubationslösung:

Na-Glycerophosphat	2 %	10 ml
Calciumchlorid	2 %	25 ml
Magnesiumchlorid	1 %	0,5 ml
0,1 m Barbituratpuffer	pH 9,3	7,5 ml
Aqua dest.		7 ml
	pH 9,3	50 ml

Nachbehandlung: Nach Inkubation Schnitte in Aqua dest. spülen. 3 - 5 min. in 2 % Cobalt-Nitrat tauchen. Spülen. Schnitte 1 - 2 min. in 1 % Ammonsulfid. Spülen. Steigende Alkoholreihe. Eindecken mit Eukitt.

2. Adenosintriphosphatase (ATP-ase): (Schwermetall-Simultant-Methode nach v. DEIMLING, 1964)

Fixation: 16 u dicke Gefrierschnitte 60 min. in 6,25 % Glutardialdehyd bei 4°C. Anschließend spülen in Aqua dest.

Inkubation: 60 min. bei 37°C.

Inkubationslösung:

0,1 m Bleiacetat	3 ml
3 m Natriumacetat	5 ml
0,1 m Magnesiumchlorid ..	1 ml
1 % Tiron	5 ml
Vor Substratzugabe pH Einstellung auf	
pH 7,2 mittels 3 m Natriumacetat.	
Dinatrium-Adenosintriphosphat	60 mg
Aqua dest.	ad 50 ml

pH 7,2 50 ml

Nachbehandlung: Spülen in Aqua dest. Farbenentwicklung in 1 % Ammonsulfid (1 - 2 min.). Spülen. Alkoholreihe. Eindecken mit Eukitt.

In der II. Versuchsreihe wurde diese Methode modifiziert.

Da mit 3 m Natriumacetat der erforderliche pH-Wert von 7,2 nur durch Zugabe größerer Mengen zu erreichen war, wurde an Stelle von Natriumacetat zur Einstellung des pH-Wertes 1 m NaOH verwendet, von dem nur einige Tropfen notwendig waren.

3. Glucose-6-Phosphatase (G-6-Ph.): (Schwermetall-Simultan-Methode nach v. DEIMLING, 1964)

Fixation: 16 u dicke Gefrierschnitte. 5 min. in 6,25 % Glutardialdehyd bei 4°C. Anschließend spülen in Aqua dest.

Inkubation: 60 min. bei 37°C.

Inkubationslösung:

0,1 m Bleiacetat	3 ml
0,2 m Trieäthanolamin	20 ml
0,1 m Magnesiumchlorid	1 ml
pH 5 Acetatpuffer	5 ml
1 % Tiron	6 ml
Dinatrium-Glucose-6-Phosphat ..	125 mg
Aqua dest.	15 ml

pH 7,0 50 ml

pH Kontrolle vor Zugabe des Substrates

Nachbehandlung: Spülen in Aqua dest. Farbentwicklung in 1 % Ammonsulfid (1 - 2 min.). Spülen. Alkoholreihe. Eindecken mit Eukitt.

4. 5-Nucleotidase (Nuc): (Schwermetall-Simultan-Methode
nach v. DEIMLING, 1964)

Fixation: 16 u dicke Schnitte 60 min. in 6,25 % Glutaral-
dehyd bei 4°C. Anschließend spülen in Aqua dest.

Inkubation: 60 min. bei 37°C.

Inkubationslösung:

0,1 m Bleiacetat	3 ml
4 m Na-Acetate	5 ml
1 % Manganchlorid	1 ml
1 % Tiron	5 ml
Dinatrium-Adenosinmonophosphat	60 mg
Aqua dest.	26 ml
pH 7,5 mit 4 m Na-Acetate einstellen	
Aqua dest.	ad 50 ml

pH 7,5 50 ml

Nachbehandlung: Spülen mit Aqua dest. Farbentwicklung in
1 % Ammonsulfid (1 - 2 min.). Spülen. Alkohol-
reihe. Eindecken mit Eukitt.

5. Saure Phosphatase (s.Ph.): Methode nach GOMORI, 1951
(PEARSE, 1961)

Fixation: 16 u dicke Schnitte 12 Std. in 4 % neutralem
Formalin bei 4°C. Anschließend spülen in Aqua
dest.

Inkubation: 5 Std. bei 37°C.

Inkubationslösung:

0,05 m AcetatpufferpH 5,350 ml

3 % Na-glycerophosphat 150 mg ad 5 ml Aqua dest.

Bleiacetat0,8 g

pH 5,3 einstellen. Filtrieren.

Nachbehandlung:

1. Abspülen mit Aqua dest.
2. 1 min. in 2 % Essigsäure lagern
3. Spülen mit Aqua dest.
4. 1 - 2 Farbentwicklung in 1 % Ammonsulfid
5. Spülen mit Aqua dest.
6. Alkoholreihe und eindecken mit Eukitt.

2. Ergebnisse der eigenen Untersuchungen

Bei allen Versuchsgruppen zeigten sich folgende gemeinsame makroskopische und mikroskopische Merkmale: eine deutliche Dilatation des Darmes, vor allem in den oberen Abschnitten (vor der Anastomose), die sich nach distal leicht verringert. Es besteht zudem eine merkliche Hypertrophie der Darmwand. Die Zotten sind verlängert und auffallend schlank, besonders im 2. Segment kurz vor der Anastomose. Das Zottenstroma wird von Kapillaren fast ganz ausgefüllt (Abb. 4b). Im übrigen zeigen die Versuche bei Versuchs- wie bei Kontrolltieren ein starkes Gefälle der Enzymbeladung der Darmschleimhaut von proximal nach distal.

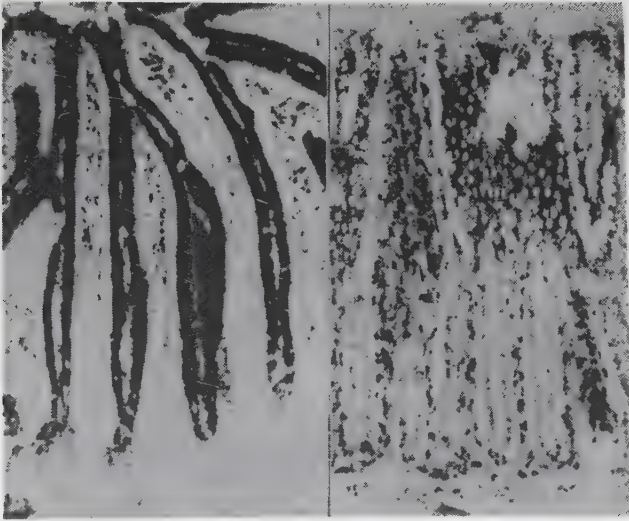


Abb. 1a und b: Darstellung der sauren Phosphatase bei einem Kontrolltier im Duodenum (a) und dem unmittelbar hinter der Anastomose entsprechenden Darmabschnitt (b). Vergr. 140 x

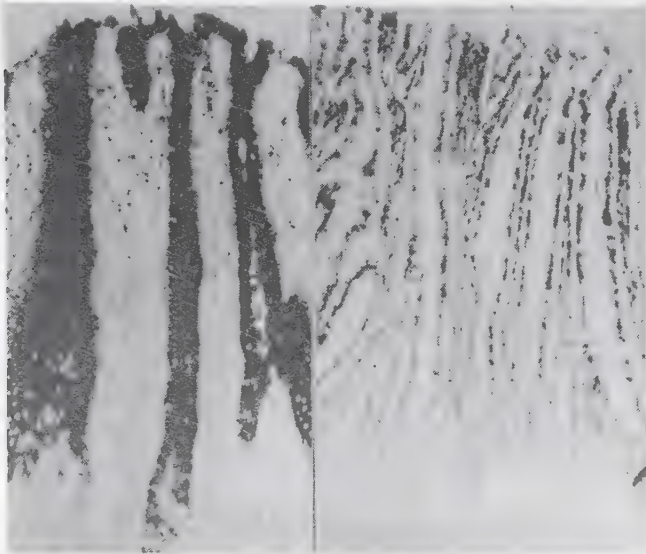


Abb. 2a und b: Darstellung der sauren Phosphatase bei einem Versuchstier der Versuchsreihe II im Duodenum (a) und unmittelbar hinter der Anastomose (b). Vergr. 140 x

a. Topochemische Verteilung der Enzyme

Saure Phosphatase:

Bei den Kontrolltieren aller Versuche zeigt die s.Ph. in den Epithelzellen des Duodenums einen sehr starken Reaktionsausfall. Die Reaktion ist supranukleär lokalisiert, wobei man häufig eine Unterteilung in 2 Streifen erkennen kann, von denen der obere Streifen dem Mikrovillisaum entspricht und der etwas tiefere, unmittelbar über dem Kern gelegene dem Golgi-Apparat zugeordnet werden kann. Zur Basis der Zotten hin schwächt sich die Reaktion etwas ab und ist im Bereich des Zottenhalses und der Krypten negativ. Unmittelbar in der Kryptenbasis erkennt man kleine Gruppen von Epithelzellen mit einem fleckförmigen positiven Reaktionsausfall, die wahrscheinlich den Paneth'schen Körnerzellen entsprechen. Die Muskularis ist völlig negativ. Im Zottenstroma gelangen fleckförmige, stark positive Ausfälle zur Darstellung, die wahrscheinlich Retikulumzellen oder Makrophagen entsprechen und häufig entlang der zentralen Chylusgefäße angeordnet sind, so daß deren Verlauf dadurch geradezu markiert wird. In allen Epithelzellen findet sich eine ganz geringgradige fragliche spezifische Anfärbung der Kerne. In der Muskularis sind die Kerne absolut negativ. Nach distal zeigt die Reaktion in den Epithelien einen deutlichen Abfall, wobei vor allem die Reaktion in den Mikrovilli vermindert ist: so ist bereits im oberen Jejunum der Reaktionsausfall im Bereich der Mikrovilli nur noch schwach positiv, während im Bereich des Golgi-Apparates noch eine sehr deutliche Reaktion vorhanden ist. Vom unteren Jejunum an ist die Reaktion in den Mikrovilli negativ, im Golgi-Apparat fällt die Reaktion vom unteren Jejunum bis zum unteren

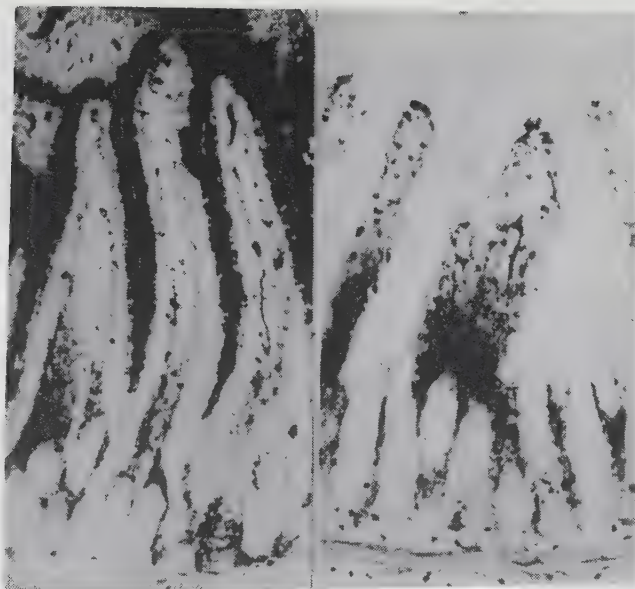


Abb. 3a und b: Darstellung der alkalischen Phosphatase bei einem Kontrolltier im Duodenum (a) und dem unmittelbar hinter der Anastomose entsprechenden Darmabschnitt (b). Vergr. 140 x

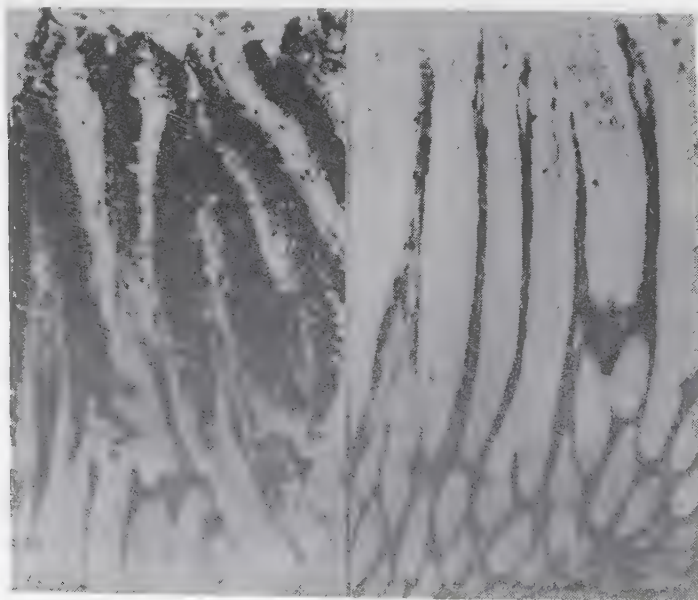


Abb. 4a und b: Darstellung der alkalischen Phosphatase bei einem Versuchstier der Versuchsreihe II im Duodenum (a) und unmittelbar hinter der Anastomose (b). Vergr. 140 x

ren Ileum kontinuierlich ab. Die Paneth'schen Körnerzellen sind in allen Darmabschnitten positiv, die Reaktion im Zottenstroma fällt nach distal nur geringgradig ab. Im Colon ist die Reaktion in den Epithelzellen bis auf einen ganz geringgradig positiven Ausfall der Kerne negativ. Stellenweise zeigt sich eine ganz geringgradige, fragliche positive Reaktion unmittelbar oberhalb der Epithelzellkerne. Im Schleimhautstroma findet sich ähnlich wie im Stroma der Dünndarmzotten ein sehr deutlicher fleckförmiger Reaktionsausfall. Die Muskularis ist völlig negativ (Abb. 1a und b).

Bei keinem Versuchstier zeigt sich gegenüber den Kontrolltieren eine Veränderung des topochemischen Reaktionsausfalles, weder im Hinblick auf die einzelnen Zellen, noch im Hinblick auf die gesamte Schleimhaut. Es besteht also auch hier ein Abfall des Enzymgehaltes in der Darmschleimhaut von proximal nach distal (Abb. 2a und b).

Alkalische Phosphatase:

Die a.Ph. zeigt bei den Kontrolltieren einen positiven Reaktionsausfall im Bereich der Epithelzellen und der Kapillaren. Die Reaktion in den Epithelzellen ist im Duodenum am stärksten ausgeprägt und weist nach distal ein kontinuierliches starkes Gefälle auf, so daß sie bereits im oberen Ileum nur noch schwach positiv oder negativ ausfällt (Abb. 3a und b). In allen Darmsegmenten, in denen die Epithelien positiv sind, erstreckt sich die Reaktion im wesentlichen auf die Zottenoberfläche, wobei die Epithelzellen der Zottenbasis bereits eine Abschwächung erkennen lassen und in den Krypten völlig negativ sind. In den einzelnen Epithel-

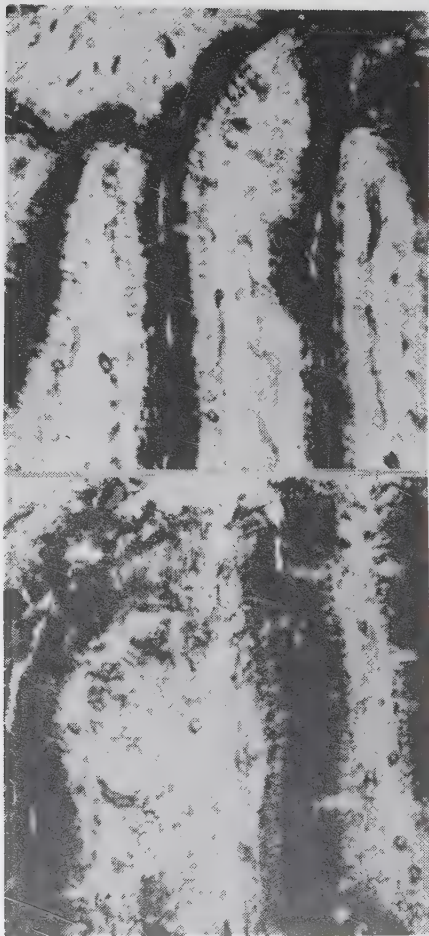


Abb. 5a und b: Darstellung der alkalischen Phosphatase im Duodenum eines Kontrolltieres (a) und eines Versuchstieres der II. Versuchsreihe (b) bei stärkerer Vergrößerung. Vergr. 290 x

zellen läßt die Reaktion folgende Unterteilung erkennen: stark positiver Ausfall supranukleär mit Unterteilung in einen positiven Ausfall im Mikrovillisaum und in die unmittelbar oberhalb des Kernes gelegene Golgi-Zone. Die lateralen und basalen Zellmembranen reagieren ganz schwach positiv (Abb. 5a). In den distalen Darmabschnitten vermindert sich die Reaktion an allen Stellen der Epithelzellen gleichmäßig. Im Zottenstroma zeigen nur Kapillaren eine positive Reaktion, wobei jedoch im Duodenum und oberen Jejunum nur wenige Kapillaren eine schwach positive Reaktion aufweisen, während im oberen und unteren Ileum zunehmend mehr Kapillaren zur Darstellung gelangen, so daß hier häufig die Kapillarschlingen einen schleifenförmigen Verlauf durch die gesamte Zotte erkennen lassen. In der Submucosa und der Muscularis propria reagieren die Kapillaren in allen Darmabschnitten gleichmäßig positiv. Im Colon ist die Reaktion in allen Epithelzellen negativ, wobei hier jedoch zahlreiche Kapillarschlingen im Bereich der Submucosa und der Lamina propria mucosae zur Darstellung kommen (Abb. 3a und b).

Bei allen Versuchstieren der I. Versuchsreihe ist die Reaktion wie bei den Vergleichstieren auf die Zottenepithelien beschränkt und endet an der Zottenbasis. In keinem Falle ist in den Krypten eine Reaktion erkennbar. Der topochemische Reaktionsausfall in den Epithelzellen ist bei den Versuchstieren der gleiche wie bei den Kontrolltieren, also ein allgemeiner Enzymabfall der Darmschleimhaut von proximal nach distal. Bei den Versuchstieren der II. Versuchsreihe ist die Reaktion in den Mikrovilli im Vergleich mit den Kontrolltieren nicht merklich verstärkt, in den Zottenspitzen sogar etwas abgeschwächt. Dagegen ist im supranukleä-

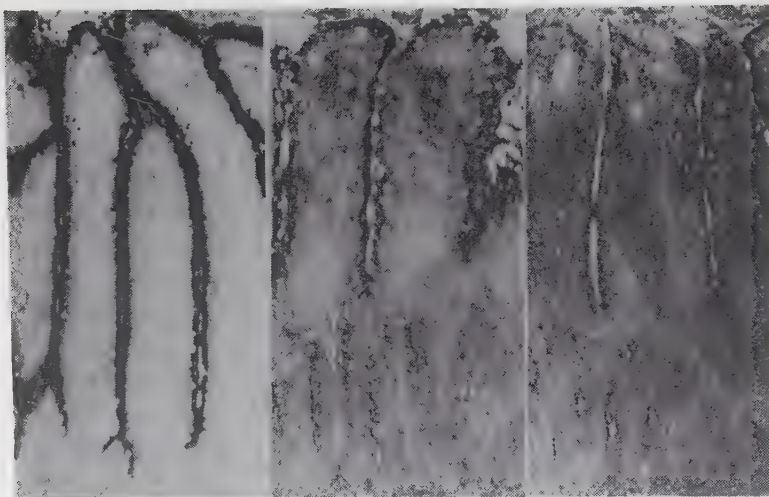


Abb. 6a - c: Darstellung der ATP-ase bei einem Kontrolltier der II. Versuchsreihe im Duodenum (a) und den hinter der Anastomose (b) und der Mitte des distalen Restdarmes (c) entsprechenden Darmabschnitten. Vergr. 140 x

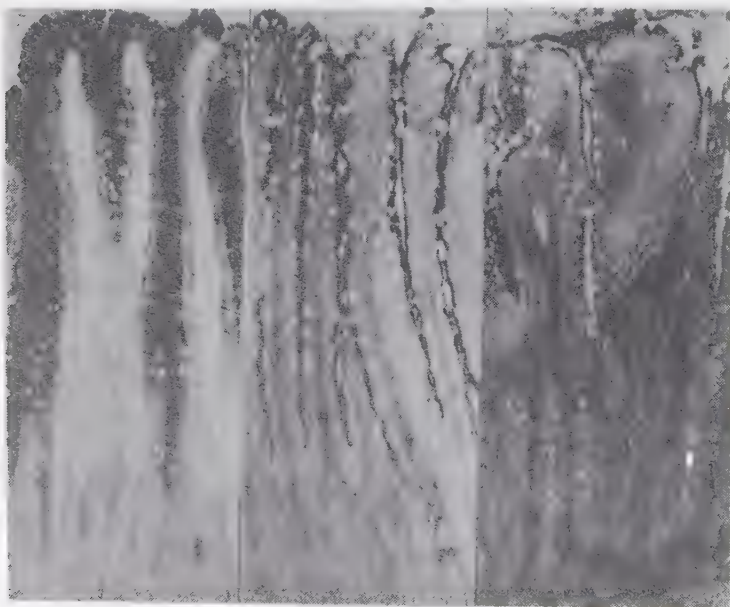


Abb. 7a - c: Darstellung der ATP-ase bei einem Versuchstier der II. Versuchsreihe im Duodenum (a), unmittelbar hinter der Anastomose (b) und der Mitte des distalen Restdarmes (c). Vergr. 140 x

ren Zytoplasma und in der lateralen Zellmembran die Reaktion gegenüber den Kontrolltieren verstärkt und reicht tiefer bis zur Zellbasis, wo die Reaktion ebenfalls verstärkt ist (Abb. 5b). Hinter der Anastomose wird die Reaktion in den Epithelien nicht positiv. Die Kapillaren sind nicht stärker dargestellt, sondern zahlenmäßig etwas vermehrt und liegen der Basis der Epithelien dichter an, da die Zotten nach der Resektion wesentlich schlanker sind. (Abb. 4a und b)

Adenosintriphosphatase:

Die ATP-ase zeigt beim Kontrolltier in der I. Versuchsreihe einen positiven Reaktionsausfall nur in den Epithelzellen des Duodenums, oberen Jejunums und manchmal angedeutet des unteren Jejunums. Die Reaktion beschränkt sich hier auf die Zotten, während die Kryptenepithelien völlig negativ sind. In den einzelnen Epithelzellen ist die Reaktion in der äußersten Zellspitze, wahrscheinlich im Mikrovillisaum lokalisiert. Daneben zeigt die ATP-ase einen deutlichen positiven Reaktionsausfall in Gefäßen von der Größe von Arteriolen im Bereich der Submucosa und der Muscularis propria, niemals in der Schleimhaut selbst. Im Colon ist die Reaktion in allen Epithelzellen negativ. Auch hier zeigt sich ein sehr deutlicher positiver Reaktionsausfall in Gefäßen von der Größe von Arteriolen im Bereich der Muscularis propria und der Mucosa. In den proximalen Darmabschnitten findet man auch einen nach distal abfallenden schwachen Reaktionsausfall in den Kernen der Zotten- und Kryptenepithelien.

Die Versuchstiere weisen in der I. Versuchsreihe gegenüber

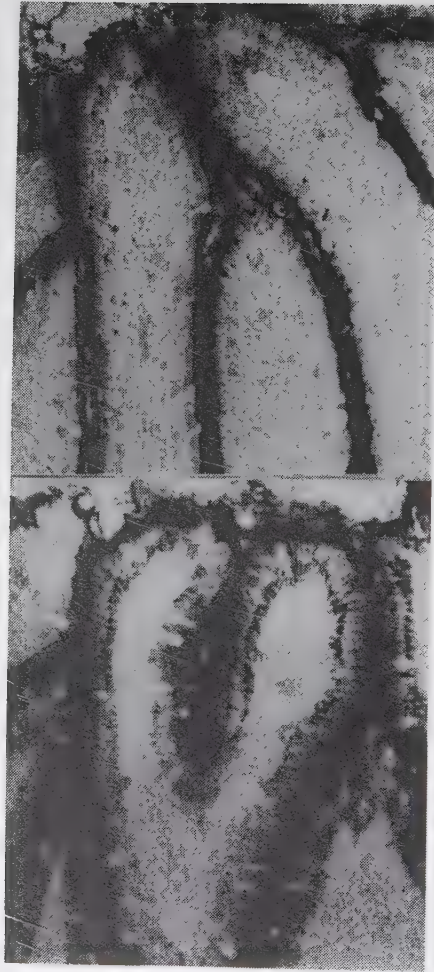


Abb. 8a und b: Darstellung der ATP-ase im Duodenum eines Kontrolltieres (a) und eines Versuchstieres (b) der II. Versuchsreihe bei stärkerer Vergrößerung. Vergr. 225 x

den Kontrolltieren keine topochemische Abweichung auf. Auch hier erkennt man den starken Reaktionsabfall in den Epithelzellen zwischen den proximalen und distalen Segmenten, während der Reaktionsausfall in den Gefäßen gleich den Kontrolltieren bis ins Colon stark positiv ist.

Durch die bereits beschriebene Modifikation der Methode in der II. Versuchsreihe ändert sich das Verteilungsmuster der ATP-ase etwas. So ist bei den Kontrolltieren der II. Versuchsreihe die Reaktion nicht nur in den obersten Dünndarmabschnitten positiv, sondern auch im Ileum und im Colon zeigt sich im Mikrovillisaum noch eine ganz schwache Aktivität (Abb. 6a - c u. 9b).

Bei den Versuchstieren der II. Versuchsreihe ist im Duodenum die Reaktion im Mikrovillisaum etwas breiter und erstreckt sich deutlich in den oberen Teil des Interzellularspaltes. Auch im supranukleären Zytoplasma ist die Reaktion verstärkt. Ebenso findet sich an der Basis der Zottenepithelien eine schwach positive Reaktion, die bei den Kontrolltieren fehlt (Abb. 8a u. b). An der Zottenbasis reicht eine positive Reaktion etwas tiefer in die Krypten. In den Darmabschnitten hinter der Anastomose bleibt die Reaktion in dem Mikrovillisaum stärker positiv als im Zytoplasma (Abb. 7a - c und 9a u. b).

Glucose-6-Phosphatase:

Die G-6-Ph. zeigt beim Kontrolltier einen positiven Reaktionsausfall allein in den Epithelzellen der oberen 3/4 der Zotten. Die Ausfälle sind nur als schmaler Saum im Bereich

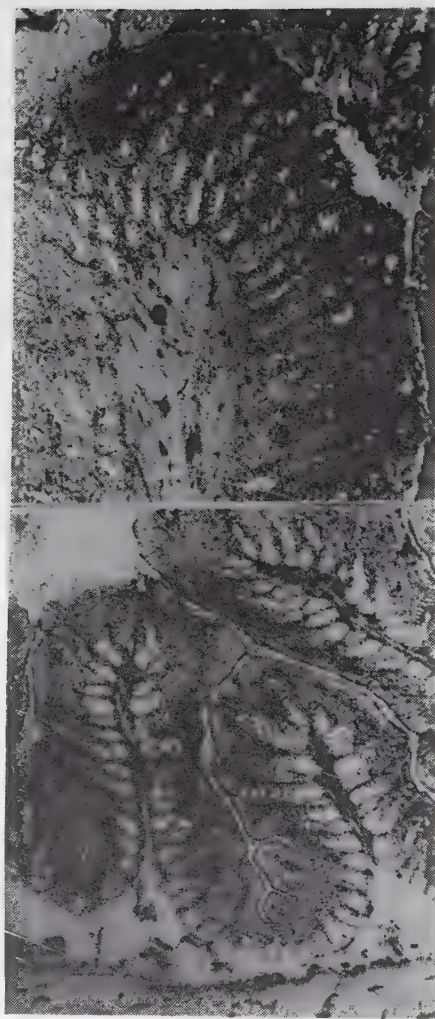


Abb. 9a und b: Darstellung der ATP-ase im Colon ascendens eines Kontrolltieres (a) und eines Versuchstieres (b) der II. Versuchsreihe. Vergr. 90 x

der Mikrovilli lokalisiert. Alle übrigen Strukturen, auch die Kapillaren, sind negativ. Die Reaktion ist im Duodenum und oberen Jejunum etwa gleich stark ausgeprägt, fällt dann sehr stark ab, so daß das untere Jejunum nur noch andeutungsweise positiv ist und alle weiteren Darmteile negativ.

Die Versuchstiere weisen gegenüber den Kontrolltieren keine topochemischen Unterschiede auf. Hinsichtlich der Stärke des Reaktionsausfalles macht sich bei den Versuchstieren ein wesentlich größerer Intensitätsabfall zwischen 1. und 2. Segment bemerkbar als bei den ersten beiden Segmenten der Kontrolltiere.

5-Nucleotidase:

Bei den Kontrolltieren zeigt die 5-Nuc. lediglich in den Epithelzellen der obersten Dünndarmabschnitte einen positiven Reaktionsausfall. Dieser ist im Bereich des Mikrovillisaumes lokalisiert. Die positive Reaktion erstreckt sich nur auf die oberen 2/3 der Zottenepithelien. Alle anderen Strukturen sind negativ, auch die Kapillaren.

Topochemisch lassen die Versuchstiere gegenüber den Kontrolltieren keine Abweichung erkennen. Jedoch beschränkt sich ihr Reaktionsausfall praktisch ausschließlich auf das 1. Segment.

b. Vergleich der histochemischen Enzymaktivität in korrespondierenden Segmenten von Versuchs- und Kontrolltieren

Alkalische Phosphatase - I. Versuchsreihe:

5 Tage nach der Resektion:

Im ersten Darmabschnitt, also Duodenum, zeigt das Epithel bei allen Versuchstieren eine geringgradig schwächere histochemische Reaktion als bei den Kontrolltieren. Demgegenüber ist in den Zottenkapillaren die Reaktion bei 4 Versuchstieren etwas stärker als bei den Kontrolltieren. In dem 3. Darmsegment, also unmittelbar hinter der Anastomose, ist das Verhalten der histochemischen Aktivität ähnlich wie im Duodenum. Im 4. und 5. Darmabschnitt bestehen in der histochemischen Aktivität des Epithels kaum noch Unterschiede. Die Kapillaren verhalten sich hier einheitlich. In einem Fall ist das Versuchstier geringgradig schwächer, in 2 Fällen stärker als das entsprechende Kontrolltier, in 2 Fällen sind keine Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrolltier vorhanden.

10 Tage nach der Resektion:

Im Duodenum zeigt das Epithel bei 3 Versuchstieren eine geringgradig schwächere Aktivität als das entsprechende Kontrolltier. In den Kapillaren ist die Reaktion bei 2 Versuchstieren geringgradig stärker als bei den entsprechenden Kontrolltieren. Ein ähnliches Verhalten zeigen die Zottenepithelien in dem Darmabschnitt unmittelbar hinter der Resektionsstelle, während im 4., 5. und 6. Darmabschnitt keine wesentlichen Unterschiede der Epithelzellen zwischen

Versuchs- und Kontrolltieren festzustellen sind. Die Kapillaren zeigen in den Darmabschnitten hinter der Anastomose bei 2 Versuchstieren eine geringgradig stärkere Reaktion.

30 Tage nach der Resektion:

Im Duodenum ist die Reaktion in den Zottenepithelien nur bei einem Versuchstier etwas geringer als bei dem entsprechenden Kontrolltier. Unterschiede in der Reaktion der Kapillaren sind nicht feststellbar. Auch in dem 1. Darmabschnitt hinter der Anastomose ist das Epithel nur bei einem Kontrolltier etwas höher als bei dem Versuchstier. Hier sind jedoch die Kapillaren bei 4 Versuchstieren gering stärker, bei einem Versuchstier deutlich stärker als bei den Kontrolltieren. Noch tiefere Darmabschnitte lassen keine wesentlichen Unterschiede mehr erkennen.

60 Tage nach der Resektion:

Im Duodenum weist das Epithel bei einem Kontrolltier eine gering verstärkte, bei 2 Kontrolltieren eine deutlich verstärkte Enzymbeladung auf, während die Reaktion in den Kapillaren bei allen Tieren gleich ist. Im Darmabschnitt nach der Anastomose zeigt sich die Reaktion im Epithel bei einem Versuchstier deutlich, bei 2 Versuchstieren höher. Die Reaktion in den Kapillaren fällt hier bei 3 Kontrolltieren geringgradig stärker aus. In den übrigen distalen Darmabschnitten lassen sich keine Unterschiede mehr erkennen.

II. Versuchsreihe:

60 Tage nach der Resektion:

Hier sind bei keinem Darmabschnitt, weder vor noch hinter der Anastomose, unterschiedlich starke Reaktionsausfälle zu beobachten. Das gilt sowohl für Epithel als auch für Kapillaren.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß vor allem 5 und 10 Tage nach Resektion vor und unmittelbar hinter der Anastomose die Reaktion der a.Ph. in den Zottenepithelien geringgradig abfällt und in den Kapillaren sich geringgradig verstärkt. Dieses Verhalten ist 30 und 60 Tage nach Resektion nicht mehr so stark ausgeprägt, sondern nur noch andeutungsweise vorhanden. Ein wesentlicher Anstieg der histochemischen Aktivität in den Zottenepithelien und Kapillaren des untersten Restdünndarmes war zu keinem Zeitpunkt zu verzeichnen, wenn auch Veränderungen im topochemischen Reaktionsausfall vorhanden waren.

Saure Phosphatase - I. Versuchsreihe:

5 Tage nach der Resektion:

Epithel und Zottenstroma weisen im 1. Darmsegment bei Versuchs- und Kontrolltieren, bis auf eine Ausnahme, die gleiche Enzymbeladung auf. Der Reaktionsausfall im Epithel des dritten Segmentes ist bei den Versuchstieren 2-mal geringgradig schwächer, einmal geringgradig stärker als bei den Kontrolltieren. Im Zottenstroma ist die Reaktion bei allen Kontrolltieren stärker als bei den Versuchstieren. Im 4.

Segment überwiegt die Enzymbeladung des Epithels bei 3 Versuchstieren gering, im Zottenstroma bei 2 Kontrolltieren deutlich. Im 5. Darmabschnitt erweist sich die Enzymbeladung des Epithels beim Versuchstier in 4 Fällen gering erhöht, im Zottenstroma in einem Fall geringgradig erniedrigt. Im 6. Darmsegment ist der Reaktionsausfall im Epithel bei 2 Versuchstieren gering, im Zottenstroma bei 3 Kontrolltieren deutlich erhöht.

10 Tage nach der Resektion:

Im 1. Darmabschnitt ist der Reaktionsausfall im Epithel bei 2 Versuchstieren deutlich geringer; ebenso verhält es sich beim Zottenstroma. Im 3. Darmabschnitt, unmittelbar hinter der Anastomose, ist die Enzymbeladung des Epithels einmal bei einem Versuchstier und 2-mal bei Kontrolltieren gering erhöht. Im Zottenstroma zeigt sich bei einem Kontrolltier eine deutliche Erhöhung des Reaktionsausfalles. Im 4. Darmabschnitt weist das Epithel dreier Versuchstiere einen deutlich höheren Reaktionsausfall gegenüber den Kontrolltieren auf. Im Zottenstroma ist die Beladung einmal bei einem Versuchstier, einmal bei einem Kontrolltier gering stärker ausgefallen. In Darmabschnitt 5 und 6 bestehen sowohl in Epithel als auch im Zotten- bzw. Schleimhautstroma kaum noch Reaktionsunterschiede. In einem Fall ist das Kontrolltier deutlich, in 3 Fällen das Versuchstier mehr oder weniger deutlich betont.

30 Tage nach der Resektion:

Im 1. Darmabschnitt ist die Epithelbeladung bei einem Versuchstier deutlich niedriger und im Zottenstroma die Reak-

tion bei 2 Kontrolltieren deutlich erhöht. Im 3. Segment ist der Reaktionsausfall bei einem Versuchstier gering erniedrigt, ansonsten zeigt sich, auch im Zottenstroma, kein Unterschied. Das Epithel des 4. Segmentes weist bei 3 Versuchstieren eine geringgradig höhere Enzymbeladung auf als die Kontrolltiere. Im Stroma sind keine Unterschiede erkennbar. Das gleiche gilt für den 5. Darmabschnitt. Im 6. Darmabschnitt ist die Enzymbeladung im Epithel bei 2 Versuchstieren wenig stärker, im Schleimhautstroma wenig schwächer als bei dem entsprechenden Kontrolltier.

60 Tage nach der Resektion:

Im Epithel des Duodenums ist der Reaktionsausfall bei einem Versuchstier deutlich erniedrigt, im Zottenstroma bei 2 Versuchstieren und einem Kontrolltier gering erhöht. Im Segment unmittelbar nach der Anastomose fällt bei 4 Versuchstieren die Reaktion im Epithel geringgradig stärker aus, im Zottenstroma ist dies bei 2 Kontrolltieren der Fall. Das Epithel des 4. Darmabschnittes zeigt die gleichen Verhältnisse wie Segment 3, während im Zottenstroma je ein Versuchstier und ein Kontrolltier einmal eine gering stärkere Reaktion aufweisen. In den Darmabschnitten 5 und 6 ist der Reaktionsausfall jeweils bei einem Versuchs- und einem Kontrolltier schwach erhöht, im Zotten- bzw. Schleimhautstroma zeigen sich keine Unterschiede.

II. Versuchsreihe:

60 Tage nach der Resektion:

Außer einem starken Reaktionsabfall im Epithel zwischen dem 1. und 3. Segment zeigt diese Versuchsreihe keine Verände-

rung. Weder im Epithel noch im Zotten- bzw. Schleimhautstroma lassen sich Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrolltier erkennen.

Zusammenfassend ist der Reaktionsausfall in den ersten zwei Segmenten im Epithel ausgeprägter als im Zottenstroma, während im 4., 5. und 6. Segment das Zotten-bzw. Schleimhautstroma gegenüber dem Epithel eine größere Enzymbeladung aufweist. Bei keinem Versuchsabschnitt war ein Ansteigen der Enzymaktivität im Epithel und Stroma des distalen Restdünndarms histochemisch nachzuweisen.

Adenosintriphosphatase - I. Versuchsreihe:

5 Tage nach der Resektion:

Im 1. Darmabschnitt zeigt sich bei drei Kontrolltieren im Epithel ein deutlich stärkerer Reaktionsausfall, während in den Gefäßen die Reaktion gleichwertig ist. In den Darmabschnitten 3 - 6 bestehen in der histochemischen Aktivität des Epithels kaum noch Unterschiede; in 3 Fällen ist das Versuchstier gering stärker als das Kontrolltier. Die Kapillaren dieser Darmabschnitte verhalten sich bei Versuchs- und Kontrolltieren einheitlich.

10 Tage nach der Resektion:

Im 1. Darmabschnitt fällt die Reaktion im Epithel bei 3 Versuchstieren mehr oder weniger deutlich schwächer und bei 2 Versuchstieren gering stärker aus als bei den Kontrolltieren; im 3. Darmabschnitt hat das Epithel bei 3 Versuchstieren eine etwas stärkere Reaktion. In den Segmenten 4 bis

6 ist die Reaktion im Epithel negativ. In den Gefäßen zeigt sich bei allen Versuchspaaren eine gering bis sehr deutlich stärkere Enzymbelastung der Versuchstiere gegenüber den Kontrolltieren.

30 Tage nach der Resektion:

Das Epithel des 1. Darmsegmentes weist bei 2 Kontrolltieren und einem Versuchstier eine gering bis deutlich stärkere Reaktion auf. In den Gefäßen zeigt sich, außer ganz schwach bei 2 Kontrolltieren, keine Reaktion. Die Segmente 3 und 4 weisen im Epithel vereinzelt schwache Reaktionen bei Versuchs- und Kontrolltieren auf, die Segmente 5 und 6 fallen negativ aus. Die Reaktion in den Gefäßen der Darmabschnitte 3 - 6 ist größtenteils negativ, mit einzelnen schwach positiven Ausfällen bei beiden Tieren, wobei das Versuchstier etwas stärker betont ist.

60 Tage nach der Resektion:

Im 1. Segment weist das Epithel einmal beim Versuchstier und einmal beim Kontrolltier einen stärkeren Reaktionsausfall auf. In den Gefäßen zeigt sich bei 2 Versuchstieren eine wenig stärkere Reaktion. Das 3. Segment ist größtenteils negativ mit geringer, bei Versuchs- und Kontrolltier quantitativ gleich großer, minimaler Reaktion. Das Epithel des 4. - 6. Segmentes ist negativ. Auch in den Gefäßen der Darmabschnitte 3 - 6 ist der Reaktionsausfall bei Versuchs- und Kontrolltier überwiegend negativ.

Zusammenfassend ist bei diesem Versuch bei den einzelnen Tiergruppen ein stark unterschiedliches Verhalten zu beob-

rung. Weder im Epithel noch im Zotten- bzw. Schleimhautstroma lassen sich Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrolltier erkennen.

Zusammenfassend ist der Reaktionsausfall in den ersten zwei Segmenten im Epithel ausgeprägter als im Zottenstroma, während im 4., 5. und 6. Segment das Zotten-bzw. Schleimhautstroma gegenüber dem Epithel eine größere Enzybeladung aufweist. Bei keinem Versuchsabschnitt war ein Ansteigen der Enzymaktivität im Epithel und Stroma des distalen Restdünndarms histochemisch nachzuweisen.

Adenosintriphosphatase - I. Versuchsreihe:

5 Tage nach der Resektion:

Im 1. Darmabschnitt zeigt sich bei drei Kontrolltieren im Epithel ein deutlich stärkerer Reaktionsausfall, während in den Gefäßen die Reaktion gleichwertig ist. In den Darmabschnitten 3 - 6 bestehen in der histochemischen Aktivität des Epithels kaum noch Unterschiede; in 3 Fällen ist das Versuchstier gering stärker als das Kontrolltier. Die Kapillaren dieser Darmabschnitte verhalten sich bei Versuchs- und Kontrolltieren einheitlich.

10 Tage nach der Resektion:

Im 1. Darmabschnitt fällt die Reaktion im Epithel bei 3 Versuchstieren mehr oder weniger deutlich schwächer und bei 2 Versuchstieren gering stärker aus als bei den Kontrolltieren; im 3. Darmabschnitt hat das Epithel bei 3 Versuchstieren eine etwas stärkere Reaktion. In den Segmenten 4 bis

6 ist die Reaktion im Epithel negativ. In den Gefäßen zeigt sich bei allen Versuchspaaren eine gering bis sehr deutlich stärkere Enzymbeladung der Versuchstiere gegenüber den Kontrolltieren.

30 Tage nach der Resektion:

Das Epithel des 1. Darmsegmentes weist bei 2 Kontrolltieren und einem Versuchstier eine gering bis deutlich stärkere Reaktion auf. In den Gefäßen zeigt sich, außer ganz schwach bei 2 Kontrolltieren, keine Reaktion. Die Segmente 3 und 4 weisen im Epithel vereinzelt schwache Reaktionen bei Versuchs- und Kontrolltieren auf, die Segmente 5 und 6 fallen negativ aus. Die Reaktion in den Gefäßen der Darmabschnitte 3 - 6 ist größtenteils negativ, mit einzelnen schwach positiven Ausfällen bei beiden Tieren, wobei das Versuchstier etwas stärker betont ist.

60 Tage nach der Resektion:

Im 1. Segment weist das Epithel einmal beim Versuchstier und einmal beim Kontrolltier einen stärkeren Reaktionsausfall auf. In den Gefäßen zeigt sich bei 2 Versuchstieren eine wenig stärkere Reaktion. Das 3. Segment ist größtenteils negativ mit geringer, bei Versuchs- und Kontrolltier quantitativ gleich großer, minimaler Reaktion. Das Epithel des 4. - 6. Segmentes ist negativ. Auch in den Gefäßen der Darmabschnitte 3 - 6 ist der Reaktionsausfall bei Versuchs- und Kontrolltier überwiegend negativ.

Zusammenfassend ist bei diesem Versuch bei den einzelnen Tiergruppen ein stark unterschiedliches Verhalten zu beob-

achten. Eine Reaktion der ATP-ase im Zottenepithel findet nur in den beiden Segmenten kurz vor und hinter der Anastomose statt. Das Epithel der distalen Darmabschnitte zeigt ein negatives Ergebnis. In den Gefäßen bleibt die Enzymbelastung von Segment 1 - 6 bei Versuchs- und Kontrolltieren die gleiche, abgesehen von individuellen Intensitätsunterschieden der einzelnen Versuchspaare untereinander.

II. Versuchsreihe:

60 Tage nach der Resektion:

Im Epithel des 1. Darmabschnittes ist die Enzymbelastung bei den Versuchstieren geringgradig stärker ausgeprägt als bei den Kontrolltieren. In den übrigen Segmenten distal der Anastomose findet sich durchweg eine Verstärkung der Reaktion im Epithel der Versuchstiere. Die Stärke des Reaktionsausfalls in den Gefäßen ist in allen Abschnitten bei beiden Tiergruppen gleichwertig. Jedoch gelangen in allen Darmabschnitten bei den Versuchstieren mehr Gefäße zur Darstellung als bei den Kontrolltieren.

Glucose-6-Phosphatase - I. Versuchsreihe:

5 Tage nach der Resektion:

Im 1. Darmabschnitt findet sich bei 2 Kontrolltieren im Epithel ein deutlich verstärkter Reaktionsausfall. Im 3. Segment fällt die Reaktion insgesamt sehr schwach aus, wobei einmal beim Versuchstier und einmal beim Kontrolltier ein deutliches Überwiegen des Reaktionsausfalles auftritt. In den Abschnitten 4 - 6 zeigt sich überhaupt keine Reaktion mehr.

10 Tage nach der Resektion:

In den Segmenten 1 und 3 zeigt sich dasselbe Bild wie beim vorherigen Versuch. Im 4. Segment findet man nur noch ganz vereinzelt eine minimale Reaktion bei beiden Tiergruppen, im übrigen ist die Enzymaktivität, wie auch im gesamten Epithel des 5. und 6. Segmentes, negativ.

30 Tage nach der Resektion:

Im Epithel des 1. Segmentes fällt die Reaktion einmal beim Versuchstier und einmal beim Kontrolltier etwas stärker aus. Das gleiche Bild, in wesentlich schwächerer Ausführung, ergibt sich im 3. Segment. In den restlichen Darmabschnitten fällt die Reaktion wieder negativ aus.

60 Tage nach der Resektion:

Starke Reaktion im Epithel des 1. Segmentes, negativer Reaktionsausfall im Epithel des 5. und 6. Segmentes, in den übrigen Segmenten ein Überwiegen des Reaktionsausfalles beim Kontrolltier.

Insgesamt gesehen läßt sich eine Enzymreaktion praktisch nur im Epithel der ersten drei Segmente nachweisen. In den Kapillaren bzw. im Stroma findet zu keinem Zeitpunkt ein Ausfall statt. In den distalen Darmabschnitten zeigt sich auch bei den Versuchstieren keine positive Reaktion.

II Versuchsreihe:

60 Tage nach der Resektion:

Das Epithel des 1. Segmentes ist bei beiden Tiergruppen

quantitativ und qualitativ gleich beladen. Im 3. Segment ist die Reaktion insgesamt stark abgeschwächt, wobei einmal das Versuchstier, einmal das Kontrolltier geringgradig stärker betont ist. In den Epithelien der Segmente 4 - 6 zeigt sich keine Reaktion.

5-Nucleotidase - I. Versuchsreihe:

5 Tage nach der Resektion:

Im Epithel des 1. Segmentes ist die Reaktion bei 3 Kontrolltieren gering bis deutlich stärker betont. Das Epithel der Segmente 3 - 6 zeigt keine Enzymbeladung.

10 Tage, 30 Tage und 60 Tage nach Resektion, sowie in der zweiten Versuchsreihe entsprechen die Ergebnisse denen des 5-Tage-Versuches.

In dieser Versuchsreihe läßt sich eine Enzymaktivität nur im Duodenum beurteilen. Auch hier war in den Kapillaren bzw. im Stroma keinerlei Reaktion nachzuweisen.

II. Versuchsreihe:

60 Tage nach der Resektion:

Im Epithel des 1. Segmentes zeigt sich ein ausgeprägter, bei beiden Tiergruppen quantitativ und qualitativ gleicher Reaktionsausfall. Die restlichen Segmente weisen keine Enzymaktivität auf.

VI. DISKUSSION

In bisherigen Untersuchungen, die sich mit der Adaptation des Restdarmes nach proximaler Dünndarmresektion befassen, wurde außer funktionellen Parametern hauptsächlich das morphologische Substrat der Adaptation des Restdarmes erfaßt.

Histologische Untersuchungen ergeben bei Ratte (BADENOGH u. FOURMAN, 1954; BURSTONE, 1958b; GINSBERG u. HERS, 1960; GIBSON et al., 1962; ASHWORTH et al., 1963; FREDERICK et al., 1965; HUGON u. BORGERS, 1967; FORSTNER et al., 1968) und Hund (CATTEL, 1945; COGSWELL, 1948; BOOTH et al., 1959; DOWLING u. BOOTH, 1967; HUGON u. BORGERS, 1968; GRENIER et al., 1969) Resultate, wie sie auch nach Dünndarmresektionen beim Menschen beobachtet wurden (HAYMOND, 1935; HOLLENDER u. SAVA, 1970): es zeigt sich eine Zunahme der Wanddicke, vor allem der Ringmuskulatur, und eine Vergrößerung des Durchmessers des Darmlumens. Gleichzeitig verlängern sich die Zotten (distal der Anastomose wesentlich signifikanter als proximal); sie werden schmaler und man findet eine Vermehrung der Epithelzellen pro Längeneinheit entlang der Zotte. SKALA et al. (1963) konnten planimetrisch feststellen, daß 3 Wochen nach einer Resektion von 50 % des Dünndarmes bei der Ratte aufgrund der Schleimhauthypertrophie die resorbierende Oberfläche sich etwa verdoppelt und somit fast den Ausgangswert erreicht. Die eigenen Untersuchungen erbringen weitgehend gleichartige morphologische Befunde, wobei die Verlängerung der Zotten bereits in der I. Versuchsreihe, also nach Resektion von 30 % des Dün-

darms, zu bemerken war, besonders stark ausgeprägt aber in der II. Versuchsreihe, also nach Resektion von mehr als 50 %, hervortrat. Besonders eindrucksvoll war dabei die Verschmälerung der Zotten. Es ist denkbar, daß dadurch eine Verkürzung des Resorptionsweges, d.h. der Strecke zwischen Epitheloberfläche und Kapillarlumen bzw. Lumen des zentralen Chylusgefäßes zustandekommt, wodurch die Resorptionsgeschwindigkeit und Resorptionskapazität ansteigen würde. Morphometrische Untersuchungen darüber liegen nicht vor.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Frage der Adaptation der Schleimhaut nach partieller Dünndarmresektion auf zellulärer und ultrastruktureller Ebene liegen nur vereinzelt vor (SCHÄFER, 1972; TILSON u. WRIGHT, 1972). Dabei zeigten TILSON u. WRIGHT (1972), daß die Schleimhauthypertrophie auch auf subzellulärer Ebene stattfindet, indem die laterale Zellmembran ihre Oberfläche vergrößert und die Mikrovilli ihre Länge etwa verdoppeln. SCHÄFER (1972) deutet seine elektronenmikroskopischen Befunde am Restdarm nach proximaler Dünndarmresektion als Ausdruck einer ausgeprägten Steigerung des Stofftransportes in den einzelnen Epithelzellen, wie sie bereits von WILDEGANS (1925) gefordert wurde.

Zur Frage der Adaptation der Enzymaktivität der Restschleimhaut nach proximaler Dünndarmresektion liegen in der Literatur widersprüchliche Befunde vor. So zeigten die histochemischen Untersuchungen von DOWLING u. BOOTH (1967) und WESER u. PO (1968) keine Steigerung der Enzymaktivität. Demgegenüber finden RODGERS u. BOCHENEK (1970) in ihren Unter-

suchungen nicht nur eine Steigerung der Veresterung von Ölsäure im Ileum der Ratte nach Jejunektomie, sondern auch eine Aktivitätssteigerung von zwei veresternden Enzymen in einer Mikrosomenfraktion, nämlich der Fettsäure-CoA-Ligase und der Monoglycerid-Acyltransferase. Weiterhin zeigten TILSON et al. (1971) eine Steigerung der histochemischen Aktivität der unspezifischen Esterase im Bürstensaum. Darüber hinaus konnten TILSON u. WRIGHT (1971) nach Jejunektomie biochemisch eine Steigerung der Aktivität der Na-K-ATP-ase in Homogenaten der Ileumschleimhaut nachweisen. In den eigenen Untersuchungen konnte dieser letztere Befund zwar nicht in der ersten Versuchsreihe von 30 %, jedoch in der zweiten Versuchsreihe, also bei Resektion von mehr als 50 %, im Restdünndarm und im proximalen Colon auch histochemisch verifiziert werden. Die Bedeutung dieses Befundes ergibt sich aus der Stellung der ATP-ase im Stoffwechsel. So ist dieses Enzym als Energielieferant bei der Spaltung von ATP wahrscheinlich nicht nur am Natrium- und Kaliumtransport beteiligt, sondern auch an anderen aktiven, d.h. energieabhängigen (und sauerstoffabhängigen) Transportvorgängen. Die gesteigerte ATP-ase-Aktivität ist somit Ausdruck eines gesteigerten ATP-Umsatzes und einer vermehrten Energiebereitstellung. Sie ist wahrscheinlich auch Ausdruck einer gesteigerten Transportleistung der Epithelien und somit enzymhistochemisches Äquivalent des elektronenmikroskopisch-morphologischen Befundes (SCHÄFER 1972; TILSON u. HASTINGS, 1972).

Im Gegensatz zur ATP-ase lassen die übrigen in dieser Untersuchung dargestellten Hydrolasen nach Resektion keine Steigerung ihrer histochemischen Aktivität erkennen. Es gibt

verschiedene Gründe, warum dieser negative Befund nicht unbedingt auch in funktioneller Hinsicht relevant sein muß. So muß berücksichtigt werden, daß bei enzymhistochemischen Untersuchungen im wesentlichen Desmoenzyme, also strukturgebundene Enzyme, nicht aber Lyoenzyme erfaßt werden, so daß über eine Aktivitätsänderung der Lyoenzyme keine Aussagen gemacht werden kann. Andererseits handelt es sich gerade bei der alkalischen und sauren Phosphatase im Gegensatz zur ATP-ase um unspezifische Enzyme, deren Angriffspunkt im Stoffwechselgeschehen unklar ist und deren Bedeutung für die Verdauung und Resorption von Nahrungsbestandteilen sich noch keineswegs genügend abschätzen läßt. Die Aktivität der Glucose-6-Phosphatase und der 5-Nucleotidase ist möglicherweise sogar, wie bereits einleitend erwähnt, Bestandteil der alkalischen Phosphatase.

Ein weiteres interessantes Phänomen, das sich u.U. auf die Aktivität verschiedener Enzyme auswirken kann, wurde bei zellkinetischen Untersuchungen gefunden. So konnten LORAN u. CROCKER (1963) zeigen, daß nach Darmresektionen im Restdarm eine beschleunigte Zellmauserung der Epithelzellen infolge verkürzter Lebensdauer erfolgt, wobei die Beschleunigung dem Ausmaß der Darmresektion proportional sein soll. Nach HANSON u. OSBORNE (1971) ist die Migrationsrate der Epithelzellen von der Dünndarmkrypte zur Zotte 60 Tage nach Resektion von 70 % des Dünndarms im Durchschnitt um 31 % erhöht. In elektronenmikroskopischen Untersuchungen (SCHÄFFER, 1972) wurden in den Epithelzellen des Restdarmes nach proximaler Dünndarmresektion Veränderungen gefunden, die als Ausdruck eines erhöhten Zellverschleißes gedeutet wurden, der durch eine verstärkte Proliferationstätigkeit der

Schleimhautepithelien ausgeglichen wird. Es ist denkbar, daß sich diese erhöhte Migrationsrate der Epithelien insofern auf die alkalische Phosphatase auswirkt, die allgemein als Parameter für die Ausdifferenzierung der Epithelien gilt, als die Zellen weniger Zeit zur Ausdifferenzierung ihres Enzymmusters haben. Diese Überlegung kann jedoch nur für die alkalische Phosphatase zutreffen, deren Aktivität bei einigen Versuchstieren sogar etwas abfällt, da die ATPase ja biochemisch und histochemisch eine Aktivitätssteigerung zeigt.

Überblickt man abschließend die Untersuchungen aus der Literatur und die eigenen Untersuchungen, so kann man feststellen, daß es sich bei den Vorgängen, die zur Adaptation der Funktion des Restdarmes nach proximaler Dünndarmresektion führen, um ein komplexes Geschehen handelt. Dieses schließt einerseits morphologische Veränderungen der Darmwand ein, die sowohl makroskopisch als auch lichtmikroskopisch und ultrastrukturell zur Auswirkung gelangen und im wesentlichen zu einer Vergrößerung der resorbierenden Oberfläche und der Transportkapazität führen. Andererseits treten Veränderungen in der Chemodifferenzierung der Darm-schleimhaut hinzu, die biochemisch und in geringerem Maße auch histochemisch nachweisbar sind. Daneben spielt sicher auch die Veränderung der Darmaktivität mit einer Verlängerung der Darmpassage eine große Rolle. Nach den Ergebnissen der eigenen Untersuchungen und denen der Literatur kann man annehmen, daß die verschiedenen Kompensationsmöglichkeiten nicht gleichzeitig, sondern stufenweise, je nach Ausmaß der Resektion einsetzen. So können offensichtlich Resektionen bis zu 50 % des Dünndarmes allein durch strukturelle Veränderungen ausgeglichen werden, die sich in einer Hyperplasie

der Darmschleimhaut äußern. Histochemisch nachweisbare Veränderungen der Chemodifferenzierung hingegen sind erst nach ausgedehnten Resektionen zu erfassen, die 50 % des Dünndarmes überschreiten.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob nach Resektion des Jejunums, das als Hauptenzymträger der Hydrolasen gelten kann, die erhöhte Resorptionsleistung des Ileums mit einer Veränderung der Topik und Aktivität enzymhistochemisch nachweisbarer Enzyme einhergehen. Es wurden mit Hilfe enzymhistochemischer Methoden am Restdarm nach proximaler Resektion eines Drittels und mehr als der Hälfte des Dünndarms bei Ratten folgende Hydrolasen dargestellt und Topik und Stärke der histochemischen Reaktion mit korrespondierenden Darmabschnitten von nicht operierten Kontrolltieren verglichen: alkalische Phosphatase; saure Phosphatase; Adenosintriphosphatase; 5-Nucleotidase und Glucose-6-Phosphatase.

Bei der Auswertung der eigenen Untersuchungen zeigten sich bei allen Versuchsgruppen folgende gemeinsame makroskopische und mikroskopische Merkmale: eine deutliche Dilatation des Darmes, vor allem in den oberen Abschnitten (vor der Anastomose), die sich nach distal leicht verringert. Es besteht zudem eine merkliche Hypertrophie der Darmwand. Die Zotten sind verlängert und auffallend schlank. Das Zottenstroma wird von Kapillaren fast ganz ausgefüllt. Im übrigen zeigt sich bei Versuchs- wie bei Kontrolltieren ein starkes Gefälle der Enzymbelastung der Darmschleimhaut von proximal nach distal. Die ATP-ase läßt als einziges Enzym nach Resektion eine Steigerung der histochemischen Aktivität erkennen, während bei den restlichen Enzymen nach Resektion keine Veränderung gegenüber den Kontrolltieren festzustellen

len ist. Auch im Hinblick auf die Topik zeigt die ATP-ase nach ausgedehnter Resektion insofern Veränderungen, als an der Basis der Zottenepithelien eine leicht positive Reaktion auftritt und sich vom Mikrovillisaum aus eine positive Reaktion in den Interzellularspalt erstreckt. Obwohl die alkalische Phosphatase im distalen Restdarm keine Steigerung ihrer Aktivität nach Resektion erkennen läßt, so ist ihr Reaktionsausfall im Duodenum nach ausgedehnter Jejunumresektion vor allem im Bereich der lateralen Zellmembran der Zottenepithelien doch deutlich verstärkt und reicht hier bis zur Zellbasis. Die übrigen dargestellten Enzyme zeigen nach Resektion weder im Hinblick auf ihre topochemische Reaktion noch auf ihre histochemische Aktivität eindeutige Veränderungen.

In der Diskussion werden die eigenen Ergebnisse mit Befunden aus der Literatur verglichen. Dabei wird besonders das unterschiedliche Verhalten der ATP-ase besprochen.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLISON, J.B. and R.W. WANNEMACHER: The concept and significance of labile and over-all protein reserves of the body.
Amer.J.Clin.Nutr. 16, 445 (1965)
2. ALTHAUSEN, T.L., K. UYEYAMA and R.G. SIMPSON: Digestion and absorption after massive resection of small intestine. I. Utilization of food from "natural" versus "synthetic" diet and comparison of intestinal absorption tests with nutritional balance studies in patient with only 45 cm of small intestine.
Gastroenterology 12, 795 (1949)
3. ALTHAUSEN, T.L., R.K. DOIG, K. UYAYAMA and S WEIDEN: Digestion and absorption after massive resection of small intestine. II. Recovery of absorption function as shown by intestinal absorption tests in two patients and consideration of compensatory mechanisms.
Gastroenterology 16, 126 (1950)
4. AMON, H.: Morphologische Kriterien von Resorptions- und Exkretionsvorgängen.
Med.Welt 20 (N.F.), 1371 (1969)
5. ANDERSON, C.M.: Long term survival with six inches of small intestine.
Brit.M.J. 1, 419 (1965)
6. ASHWORTH, C.T., F.J. LUIBEL and S.C. STEWART: The fine structural localization of adenosine triphosphatase in the small intestine, kidney and liver of the rat.
J.Cell Biol. 17, 1 (1963)
7. BADENOCH, J. and P. FOURMAN: Osteomalacia in steatorrhea.
Quart.J.Med. 23, 165 (1954)

8. BARKA, T.: Fat absorption and acid phosphatase activity in intestinal epithelium of mice.
J.Am.Med.Ass. 183, 761 (1963)
9. BARKA, T.: Electron histochemical localization of acid phosphatase activity in the small intestine of mouse.
J.Histochem.Cytochem. 12, 229 (1964)
10. BARKA, T and C.M. ANDERSON: Histochemical methods for acid phosphatase using hexazonium Pararosanol as coupler.
J.Histochem.Cytochem. 10, 741 (1962)
11. BOCHKOV, N.D.: Morphological changes in the jejunum and ileum of rats after wide resection of the small intestine.
Bull.Exp.Biol.Med. 47 339 (1959)
12. BOOTH, C.C., K.T. EVANS and T. MENZIES: Intestinal hypertrophy following partial resections of the small bowel in the rat.
Brit.J.Surg. 46, 403 (1959)
13. BOOTH, C.C., J. Mac INTYRE and D.L. MOLLIN: Nutritional problems associated with extensive lesions of distal small intestine in man.
Quart.J.Med. 33, 401 (1964)
14. BORGSTRÖM, B., A DAHLQUIST, E. LUNDH and J. SJÖVAL: Studies of intestinal digestion and absorption in the human small intestine.
J.Clin.Invest. 36, 1521 (1958)
15. BURSTONE, M.S.: Histochemical comparison of Naphtol-AS phosphates for demonstration of phosphatases.
J.Nat.Cancer Inst. 20, 601 (1958 a)
16. BURSTONE, M.S : Histochemical demonstration of acid phosphatases with Naphtol-AS phosphates.
J.Nat.Cancer Inst. 21, 523 (1958 b)

17. BUTLER, D.B.: Compensatory mechanisms following massive small bowel resection for intestinal volvulus. Surg.Gynec. & Obst. 109, 479 (1959)
18. CATTEL, R.B.: Massive resection of the small intestine. Lahey Clin.Bull. 4, 167 (1945)
19. CHASE, W.H.: The demonstration of alkaline phosphatase activity in frozen-dried mouse gut in the electrone microscope. J.Histochem.Cytochem. 11, 96 (1963)
20. CHIQUOINE, A.D.: Further studies on the histochemistry of glucose-6-phosphatase. J.Histochem.Cytochem. 3, 471 (1955)
21. CLATWORTHY, H.W., R. SALEEBY and C. LOVINGOOD: Extensive small bowel resection in young dogs: its affection growth and development. Surgery 32, 341 (1952)
22. COGSWELL, H.D.: Massive resection of the small intestine. Ann.Surg. 127, 377 (1948)
23. CRANE, R.K.: A concept of the digestive-absorptive surface of the small intestine. In: Handbook of physiology, Bd. V/6, S. 2535-2542. Hrsg.v. C.F. CODE, Washington, 1968
24. DAWSON, J. and J. PRYSE-DAVIES: The distribution of certain-enzyme systems in the normal human gastrointestinal tract. Gastroenterology 44, 745 (1963)
25. DEIMLING, O.H.v.: Die Darstellung phosphatfreisetzen-der Enzyme mittels Schwermetall-Simultan-Methode. Histochemie 4, 48 (1964)

26. DICKIE, N., M.J. ROBINSON and J. TUBA: The role of alkaline phosphatase in intestinal absorption. III. The effects of various fatty acids on levels of the enzyme in intestinal mucosa. *Canad.J.Biochem.Physiol.* 33, 83 (1955)
27. DOWLING, R.H.: Compensatory changes in intestinal absorption. *Brit.M.Bull.* 23, 275 (1967)
28. DOWLING, R.H. and C.C. BOOTH: Functional compensation after small bowel resection in man: demonstration by direct measurement. *Lancet* 2, 146 (1966)
29. DOWLING, R.H. and C.C. BOOTH: Structural and functional changes following small intestinal resection in rat. *Clin.Sci.* 32, 139 (1967)
30. FISHMAN, W.H., S. GEEN and N.J. INGLIS: L-phenylalanine: an organ specific, stereospecific inhibitor of human intestinal alkaline phosphatase. *Nature (Lond.)* 198, 685 (1963)
31. FLINT, J.M.: The effect of extensive resections of the small intestine. *Bull. Johns Hopk.Hosp.* 23, 127 (1912)
32. FORSTNER, G.G., S.M. SABESIN and K.J. ISSELBACHER: Rat intestinal microvillous membranes. Purification and biochemical characterization. *Biochem.J.* 106, 381 (1968)
33. FREDERICK, P.L., J.S. SIZER and M.P. OSBORNE: Relation of massive bowel resection to gastric secretion. *New Eng.J.Med.* 272, 509 (1965)
34. GERWIG, W.H. and A. CHAPHERY: Experimental attempt to delay alimentary transit after small bowel exclusion. *Arch.Surg.* 87, 34 (1963)

35. GEYER, A. und G. GEYER: Elektronenmikroskopischer Nachweis alkalischer Phosphatase in Pinocytosebläschen von Kapillarendothelzellen aus dem Dünndarm der Maus. *Acta histochem.* 22, 385 (1965)
36. GIBSON, L.D., R. CARTER and D.B. HINSHAW: Segmental reversal of small intestine after massive bowel resection. Successful case with follow up examination. *J.Amer.Med.Ass.* 182, 952 (1962)
37. GINSBERG, V. and H.G. HERS: On the conversion of fructose to glucose by guinea pig intestine. *Biochim.Biophys.acta* 38, 427 (1960)
38. GOMORI, G.: Microtechnical demonstration of phosphatase in tissue sections. *Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.)* 42, 23 (1939)
39. GRENIER, J.-F., R. CREVOISIER, G. SAVA, J. KACHELHOFFER und A.G. WEISS: Les résection massives d'intestin grêle. Étude expérimentale de leurs répercussion. *Ann.Chir.* 23, 599 (1969)
40. GRENIER, J.-F., G. SAVA et M. GILLET: Les résection étendues de l'intestin grêle. Étude physio-pathologique. *Ann.Chir.* 24, 537 (1970)
41. HALE, J.E.: Malabsorption following extensive intestinal resection for mesenteric infarction. *Proc.Roy.Soc.Med.* 63, 454 (1970)
42. HANNIBAL, M.J. and M.M. NACHLAS: Further studies on the lyo and desmo components of several hydrolytic enzymes and their histochemical significance. *J.Biophys.Biochem.Cytol.* 5, 279 (1959)
43. HANSON, W.R. and J.W. OSBORNE: Epithelial cell kinetics in the small intestine of the rat 60 days after resection of 70 per cent of the ileum and jejunum. *Gastroenterology* 60, 1887 (1971)

44. HARDONK, M.J.: 5-nucleotidase. I. Distribution of 5-nucleotidase of rat and mouse. *Histochemie* 12, 1 (1968)
45. HARDONK, M.J. and J. KOUDSTAAL: 5-nucleotidase. II. The significance of 5-nucleotidase in the metabolism of nucleotides by histochemical and biochemical methods. *Histochemie* 12, 18 (1968)
46. HARRISON, D.D. and A.L. WEBSTER: Proximal to distal variations in enzymes of the rat intestine. *Biochim.Biophys.acta* 244, 432 (1971)
47. HAYMOND, H.E.: Massive resection of small intestine. Analysis of 257 collected cases. *Surg.Gynec.Obstet.* 61, 693 (1935)
48. HERS, H.G. et C. de DUVE: Le système hexose-phosphatase. II. Répartition de l'activité glucose-6-phosphatase dans les tissus. *Bull.Soc.Chim.Biol.* 32, 20 (1950)
49. HOLLENDER, L.F. et G. SAVA: Étude clinique des résections étendues de l'intestin grêle. *Ann.Chir.* 24, 529 (1970)
50. HSU, L. and A.L. TAPPEL: Lysosomal enzymes of rat intestinal mucosa. *J.Cell Biol.* 23, 733 (1964)
51. HÜBSCHER, C., C.R. WEST and D.N. BRINDLEY: Studies on the fractionation of mucosal homogenates from small intestine. *Biochem.J.* 97, 629 (1965)
52. HUGON, J.S.: Ultrastructural differentiation and enzymatic localization of phosphatases in the developing duodenal epithelium of the mouse. II. The newborn mouse. *Histochemie* 22, 109 (1970)

53. HUGON, J. and M. BORGERES: Ultrastructural localization of alkaline phosphatase activity in the absorbing cells of the duodenum of mouse.
J.Histochem.Cytochem. 14, 629 (1966)
54. HUGON, J. and M. BORGERES: Submicroscopic localization of the alkaline phosphatase activity in the duodenum of the rat.
Exp.Cell.Res. 45, 698 (1967)
55. HUGON, J. and M. BORGERES: Fine structural localization of three lysosomal enzymes and non-specific alkaline phosphatase in the villis of the human duodenum.
Gastroenterology 55, 608 (1968)
56. IWAI, N.: Histochemical studies of small and large bowels.
Jap.Arch.Int.Med. 16, 227 (1969)
57. JACKSON, S.H.: The effect of food ingestion on intestinal and serum alkaline phosphatase in rats.
J.Biol.Chem. 198, 553 (1952)
58. JACKSON, W.P.U., G.C. LINDNER and S. BERMAN: Small gut insufficiency following intestinal surgery.Clinical and metabolic study of man surviving with seven inches of small intestine: with psychiatric report.
S.Afr.J.Sci. 2, 70 (1951)
59. JERVIS, H.R.: Enzymes in the mucosa of the small intestine of the rat, the guinea pig and the rabbit.
J.Histochem.Cytochem. 11, 692 (1963)
60. JOHNSON, F.R. and J.H. KUGLER: The distribution of alkaline phosphatase in the mucosal cells of the small intestine of the rat, cat and dog.
J.Anat. (Lond.) 87, 247 (1953)
61. KALSER, M.H., J.L. ROTH, H.J. TUMEN and T.A. JOHNSON: Relations of small bowel resection to nutrition in man.
Gastroenterology 38, 605 (1960)

62. KINNEY, M.D., R.M. GOLDWYN, J.S. BARR and F.D. MOORE:
Loss of the entire jejunum and
ileum and ascending colon.
J.A.M.A. 179, 529 (1962)
63. KLEIN, U.E., H.C. DRUBE and H.Th. HANSEN: Untersuchungen
über Muster und Verteilung von Enzy-
men in der Schleimhaut des menschl-
ichen Gastrointestinaltraktes.
II. Histochemische und ergänzende
Isoenzymuntersuchungen.
Klin.Wschr. 45, 95 (1967)
64. LANDOR, J.H. and W.K. BAKER: Gastric hypersecretion pro-
duced by massive small bowel resec-
tions in dog.
J.S.Res. 4, 518 (1964)
65. LANE, N.J. and A.B. NOVIKOFF: Effects of arginine depri-
vation, ultraviolet radiation and
x-radiation on cultured KB cells.
A cytochemical and ultrastructural
study.
J.Cell Biol. 27, 603 (1965)
66. LAWRIE, N.R. and J. YUDKIN: Studies in biochemical adap-
tation. Effect on diet on the inte-
stinal phosphatase of the rat.
Biochem.J. 45, 438 (1949)
67. LEONARD, A.S., A.S. LEVINE, R. WITTNER, H. BUCHWALD and
R.L. VARCO:
Massive small bowel resection.
Arch.Surg. 95, 429 (1967)
68. LOJDA, Z. und P. FABRY: Histochemie und Histologie des
Dünndarms der an intermittierendes
Hungern adaptierten Ratten.
Acta histochem. 2, 196 (1967)
69. LOJDA, Z., P. FRIC, J. JODL and V. CHMELIK: Cytochemi-
stry of the human jejunal mucosa in
the norm and malabsorption syndrom
Current topics in Pathology 52, 1
(1971)

70. LORAN, M.R. and T.T. CROCKER: Population dynamics of intestinal epithelia in the rat two months after partial resection of ileum.
J.Cell Biol. 19, 285 (1963)
71. LORAN, M.R. and T.L. ALTHAUSEN: Hypertrophy and changes in the cholinesterase activities of the intestine, erythrocytes and plasma after 'partial' resection of the small intestine of the rat.
Amer.J.Physiol. 193, 516 (1958)
72. LORAN, M.R. and T.L. ALTHAUSEN: Cellular proliferation of intestinal epithelia in the rat two months after partial resection of the ileum.
J.Biophys.Biochem.Cytol. 7, 667 (1960)
73. LÜTHY, E. and F. VERZÄR: Adenosintriphosphatase and hexokinase in the epithelium of the small intestine in normal and adenalectomized rats.
Biochem.J. 54, 316 (1954)
74. MARTIN, J R., C.J. RATTEE, C. GARDNER and B. MARIEN: Massive resection of the small intestine.
Canad.M.A.J. 69, 429 (1953)
75. MEYER, H.W.: Sixteen years survival following extensive resection of small and large intestine for thrombosis of the superior mesenteric artery.
Surgery 51, 755 (1962)
76. MILLER, D. and R.K. CRANE: The digestive function of the epithelium of the small intestine. II. Localization of disaccharide hydrolysis in the isolated brush border portion of the intestinal epithelial cells.
Biochim.Biophys.acta 52, 293 (1961)
77. NOACK, R. und G. SCHENK: Zur Lokalisation der alkalischen Phosphatase in den Bürstensäumen des Rattendünndarmes.
Biochem.Z. 343, 139 (1965)

78. NOACK, R., G. SCHENK, J. PROLL, P. HAHN und O. KOLDOVSKY:
Zur Lokalisation der alkalischen
Phosphatase in Bürstensäumen aus dem
proximalen und distalen Dünndarm-
drittel erwachsener Ratten und von
Rattensäuglingen.
Biochem.Z. 343, 146 (1965)
79. NOVIKOFF, A.B.: Lysosomes and related particles.
In: The cell. Bd. II S. 423-488
Hrsg.v. J. BRACHET and A.E. MIRSKY,
New York and London 1961
80. NOVIKOFF, A.B.: Lysosomes in the physiology and pa-
thology of cells: contributions of
staining methods.
In: Ciba Foundation Symposium on
Lysosomes
Hrsg.v. A.V.S. De REUCK and M.B.
CAMERON, Boston 1963 S. 36
81. NYGAARD, K.: Resection of the small intestine in
rats. I. Nutritional status and adap-
tation of fat and protein absorption.
Acta Chir.Scand. 132, 731 (1966)
82. NYGAARD, K.: Resection of the small intestine in
rats. III. Morphological changes in
the intestinal tract.
Acta Chir.Scand. 133, 233 (1967)
83. NYLANDER, G. and S. OLERND: Intestinal adaptation following
extensive resection in the rat.
Acta Chir.Scand. 125, 51 (1966)
84. ÖCKERMANN, P.A.: Glucose-6-phosphatase in human jeju-
nal mucosa. Lack of activity in gly-
cogenosis of Cori's type I.
Clin.Chim.Acta 5, 151 (1965)
85. ÖCKERMANN, P.A.: Glucose-6-phosphatase in human jeju-
nal mucosa. Properties demonstrating
the specific character of enzyme ac-
tivity.
Biochim.Biophys.Acta 105, 22 (1965)

86. ÖCKERMANN, P.A. and H. LUNDBERG: Conversion of fructose to glucose by human jejunum. Absence of galactose-to-glucose conversion. *Biochim.Biophys.Acta* 105, 34 (1965)
87. OPIE, L.H., B.G. HUNT and J.M. FINLAY: Massive small bowel resection with malabsorption and negative magnesium balance. *Gastroenterology* 47, 415 (1964)
88. OSBORNE, M.P., P.L. FREDERICK, J.S. SIZER, D. BLAIR, P. COLE and W. THUM: Mechanism of gastric hypersecretion following massive intestinal resection. *Ann.Surg.* 164, 622 (1966)
89. OSBORNE, M.P., J. SIZER, P.L. FREDERICK and M. ZAMCHECK: Massive bowel resection and gastric hypersecretion: its mechanism and a plan for clinical study and managment. *Am.J.Surg.* 114, 393 (1967)
90. OTERO-VILARDEBO, L., N. LANE and G. GODMAN: Demonstration of mitochondrial ATP-ase activity in formalin-fixed colonic epithelial cells. *J.Cell Biol.* 19, 647 (1963)
91. PILLOT, P. et Cl. FRILEUX: Résection étendues du grêle chez l'adulte. *Ann.Chir.* 24, 522 (1970)
92. PEARSE, A.G.E.: *Histochemistry. Theoretical and Applied*, 2nd ed. London, 1960
93. PORTMANN, P. und H. ROGGO: Zur Kenntniss der alkalischen Darmphosphatase. III. Beziehung der alkalischen Phosphomonesterase zu Glucoseresorption im Dünndarm. *Helv.Physiol.Acta* 21, 154 (1963)
94. PORTMANN, P. und F.J. LI-CHEN: Zur Kenntniss der alkalischen und sauren Phosphomonesterasen und der Hexokinase des Rattendünndarms. IV. Der Einfluß von Hemmstoffen auf die Aktivitäts-pH-Kurven. *Helv.Physiol. Acta* 26, 388 (1968 a)

95. PORTMANN, P. und F.J. LI-CHEN: Zur Kenntnis der alkalischen und sauren Phosphatase des Dünndarms. V. Die Beziehungen zwischen der Glucoseresorption und der Aktivität der alkalischen und sauren Phosphatase und der Hexokinase im Rattendünndarm.
Helv.Physiol.Acta 26, 400 (1968 b)
96. PORUS, R.L.: Epithelial hyperplasia following massive small bowel resection in man.
Gastroenterology 48, 753 (1965)
97. PROYE, C. et M. VANKEEMEL: Résections étendues du grêle chez l'adulte.
Ann.Chir. 24, 516 (1970)
98. PRZELECKA, A., G. EJSMONT, M.G. SARZALA and M. TARACHA: Alkaline phosphatase activity and synthesis of intestinal phospholipids.
Folia morphol. 5, 596 (1962)
99. PULLAN, J.M.: Massive intestinal resection.
Proc.Roy.Soc.Med. 52, 31 (1959)
100. RAGGI, F., D.S. KRONFELD and M. KLEIBER: Glucose-6-phosphatase activity in various sheep tissues.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 105, 485 (1966)
101. RIECKEN, E.O., R.H. DOWLING, C.C. BOOTH and A.G.E. PEARSE: Histochemical changes in the rat small intestine associated with enhanced absorption after high bulk feeding.
Enzymol.Biol.Clin. 5, 231 (1965)
102. RIECKEN, E.O., W. GÖSSNER und A.G.E. PEARSE: Akute Vitamin A - Intoxikation der Maus.
Histochemie 8, 22 (1967 a)
103. RIECKEN, E.O., H.A. SCHMIDT, K. WÄCHTLER und A.G.E. PEARSE: Zur cytochemischen Lokalisation einiger Glycosidasen und anderer saurer Hydrolasen im Resorptionsepithel des menschlichen Dünndarms.
Klin.Wschr. 45, 383 (1967 b)

104. RICKHAM, P.P.: Ausgedehnte Dünndarmresektion beim Neugeborenen.
Z.Kinderchir. 5, suppl. 2-10 (1968)
105. RODGERS, J.B., jr. and W. BOCHENEK: Localisation of lipid re-esterifying enzymes of the rat small intestine. Effects of jejunal removal on ileal enzyme activities.
Biochim.Biophys.Acta 202, 426 (1970)
106. ROSENBERG, J.H. and L.E. ROSENBERG: Localization and characterization of adenosine triphosphatase in guinea pig intestinal epithelium.
Comp.Biochem.Physiol. 24, 975 (1968)
107. SCHÄFER, A.: Elektronenmikroskopische und enzymhistochemische Untersuchungen zur Struktur und Funktion der Darmschleimhaut der Ratte unter orthologischen und experimentell-pathologischen Bedingungen.
Habilitationssarbeit Mainz, 1972
108. SCHWARTZ, M.K., A. MEDWID, K.E. ROBERTS, M. SLEISENGER and H.T. RANDALL: Fat and nitrogen metabolism in patients with massive small bowel resections.
Surg.Forum 6, 385 (1956)
109. SHELDON, H., H. ZETTERQUIST and D. BRANDES: Histochemical reactions for electron microscopy: acid phosphatase.
Exper.Cell Res. 9, 592 (1956)
110. SHNITTKA, T.K.: Enzymatic histochemistry of gastrointestinal mucous membrane.
Fed.Proc. 19, 897 (1960)
111. SKALA, M.D. and V. KONRADOVA: Hypertrophy of the small intestine after its partial resection in the rat: Ultrastructure of the intestinal epithelium.
Amer.J.Dig.Dis. 14, 182 (1969)

112. SMYTH, D.H. and R.W. WHITTAM: Membrane transport in relation to intestinal absorption.
Brit.Med.Bull. 23, 231 (1967)
113. TILSON, M.D. and H.K. WRIGHT: An adaptive change in ileal Na-K-ATPase after jejunectomy or jejunal transposition.
Surgery 70, 421 (1971)
114. TILSON, M.D., K.D. BURY and H.K. WRIGHT: Increase in histochemical activity of esterase in ileal mucosa following jejunectomy.
Clin.Res. 19, 724 (1971)
115. TILSON, M.D. and K.W. HASTINGS: Adaptional changes in the ileum following jejunectomy.
In: Regulation of Organ and Tissue growth.
Hrsg.v. Richard J. GOSS, Academic Press 1972 New York and London
116. THOMPSON, R.W , R.V. STEPHENS, H.T. RANDALL and J.R. BOWEN: Use of the "Space Diet" in the management of a patient with extreme short bowel syndrome.
Amer.J.Surg. 117, 449 (1969)
117. TODD, W.R., M. DITTEBRANDT, J.R. MONTAGUE and E.S. WEST: Digestion and absorption in man with all but 3 feet of small intestine removed surgically.
Amer.J.Dig.Dis. 7, 295 (1940)
118. TRIANTAPHYLLOPOULOS, E. and J. TUBA: Studies on the distribution and kinetics of the alkaline phosphatase of rat small intestine.
Canad.J.Biochem.Physiol. 37, 699 (1959)
119. TUBA, J. and M.J. ROBINSON: The response of intestinal alkaline phosphatase of fasted rats to forced feeding of rats.
J.Biol.Chem. 203, 947 (1953)

120. TUBA, J. and N. DICKIE: The role of alkaline phosphatase in intestinal absorption. IV. The effects of various proteins on levels of the enzyme in intestinal mucosa.
Canad.J.Biochem.Physiol. 33, 89 (1955)
121. VENABLES, C.W., H. ELLIS and A.D.M. SMITH: Antiperistaltic segments after massive intestinal resection.
Lancet 47, 390 (1966)
122. VERZAR, F. and E.J. McDOUGALL: The role of phosphatases during absorption.
In: Absorption from the intestine. London 1936, S. 113-149
123. VERZAR, F., E. SAILER und R. RICHTERICH: Einfluß der Nebennierenrinde auf die alkalische Phosphatase der Dünndarmschleimhaut.
Helv.physiol.acta 10, 231 (1952)
124. WACHSTEIN, M. and E. MEISEL: Histochemistry of hepatic phosphatases at a physiologic pH.
Amer.J.Clin.Path. 27, 13 (1957)
125. WATANABE, K. and W. FISHMAN: Application of the stereospecific inhibitor L-phenylalanine to the enzymemorphology of intestinal alkaline phosphatase.
J.Histochem.Cytochem. 12, 252 (1964)
126. WATSON, W.C. and J.F. TUCKERMAN: Effect of thyroid status on intestinal alkaline phosphatase levels in the rat.
Endocrinology 88, 1523 (1971)
127. WEINSTEIN, L.D.: Enhanced intestinal absorption after small bowel resection in man.
Arch.surg. 99, 560 (1969)
128. WESER, E. and M.H. HERNANDEZ: Studies of small bowel adaptation after intestinal resection in the rat.
Gastroenterology 60, 65 (1971)

129. WESER, E. and V. PO: Effect of small bowel resection on intestinal disaccharidase activity in the rat.
Clin.Res. 16, 295 (1968)
130. WEST, E.S., J.R. MONTAGUE and F.R. JUDY: Digestion and absorption in man with 3 feet of small intestine.
Amer.J.Dig.Dis. 5, 690 (1938)
131. WILDEGANS, H.: Stoffwechselstörungen nach großen Dünndarmresektionen.
Deut.Med.Wochenschr. 51, 1558 (1925)
132. WILLIAMS, H.E., P.L. JOHNSON, L.F. FENSTER, L. LASTER:
and J.A. FIELD: Intestinal glucose-6-phosphatase in control subjects and relatives of a patient with glycogen storage disease.
Metabolism 12, 235 (1963)
133. WILLIAMS, R.M. and F. BECK: Demonstration of alkaline phosphatase in the lysosomes of neonate rat ileum.
Histochem.J. 1, 531 (1969)
134. WILMORE, D.W. and S.J. DUDRICK: Effects of nutrition on intestinal adaptation following massive small bowel resection.
Surg.Forum. 20, 398 (1969)
135. WINAWER, S.J., S.A. BROITMAN, D.A. WOLLOCHOW, M.P. OSBORNE
and N. ZAMCHECK: Successful management of massive small bowel resection based on assessment of absorption defects and nutritional needs.
New Eng.J.Med. 274, 72 (1966)
136. WINAWER, S.J. and N. ZAMCHECK: Pathophysiology of small intestinal resection in man.
Progress in Gastroenterology Vol. I,
S. 339-356
New York und London 1968

137. WINNE, D.:

Der Mechanismus der enteralen Wasser- und Natriumchloridresorption.
Med.Welt 19 (N.F.), 2774 (1968)

138. WOLMAN, M.:

Study of the nature of lysosomes
and of their acid phosphatase.
Z.Zellforsch. 65, 1 (1965)

IX. LEBENSLAUF

Am 26. Februar 1944 wurde ich als Sohn des Facharztes für Gynäkologie Dr. med. Wilhelm Thiele und seiner Ehefrau Ilse, geb. Gruhler in Bad Tölz geboren.

Ab Ostern 1950 besuchte ich vier Jahre die Volksschule, anschließend neun Jahre das Gymnasium. Nach Erwerb des Reifezeugnisses am neusprachlich-naturwissenschaftlichen Gymnasium in Alzey im März 1963 begann ich das Medizinstudium an der Universität in Mainz. Dort legte ich im April 1964 das Vorphysikum und im Oktober 1967 das Physikum ab. Zum Studium der klinischen Fächer wechselte ich zur Universität Kiel über, wo ich im März 1971 das Staatsexamen mit Erfolg abschloß. Meine anschließende Medizinalassistentenzeit beendete ich, nach dreimonatiger Unterbrechung durch Auslandsaufenthalte, am 31. Oktober 1972.

REPROGRAFIE-ZENTRUM

LÖDKE BEI DER UHN 44 62 17 / 44 71 72
Schützenstraße 50-54

LÖDKE BEI DER BÖRSE 36 47 25
Hopfenmarkt 33

ALSTERDRUCK 641 41 86
Hegholt 59

